

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE 1960 — N° 210

LE NOUVEAU-NÉ DE MÈRE DIABÉTIQUE

Etude du fonctionnement cortico-surrénalien
de la mère et de ses relations avec les
modifications constatées chez le nouveau-né.

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28 NOVEMBRE 1960

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

CHIGNIER Georges

Né le 10 Février 1927 à LYON



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1960

LE NOUVEAU-NÉ DE MÈRE DIABÉTIQUE
ÉTUDE DU FONCTIONNEMENT CORTICO-SURRÉNALIEN
DE LA MÈRE ET DE SES RELATIONS AVEC LES
MODIFICATIONS CONSTATÉES CHEZ LE NOUVEAU-NÉ

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen Honoraire	MM. J. LÉPINE
Doyen	H. HERMANN
Assesseur	M. LEVRAT

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, CADE, PATEL, LÉPINE, TRILLAT, MOURIQUAND
MAZEL, GARIN, GATÉ, MARTIN, GABRIELLE, SANTY

PROFESSEURS

Clinique médicale A.....	MM. LEVRAT
Clinique médicale B.....	P. RAVAUULT
Clinique médicale C.....	CROIZAT
Clinique et Prophylaxie cardio-vasculaires	FROMENT
Clinique chirurgicale A.....	MALLET-GUY
Clinique chirurgicale B.....	WERTHEIMER
Clinique chirurgicale C.....	BERTRAND
Clinique urologique	CIBERT
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale.....	DECHAUME
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.....	X...
Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile.....	GUILLEMINET
Clinique gynécologique	POLLOSSON
Clinique obstétricale	PIGEAUD
Clinique stomatologique	DUCLOS
Clinique médicale infantile et Hygiène premier âge.....	BERNHEIM
Clinique ophtalmologique	PAUFIQUE
Clinique de pneumo-ptisiologie.....	BRUN
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	THIERS
Clinique oto-rhino-laryngologique	MOUNIER-KUHN
Clinique traumatologique des membres.....	J. CREYSSEL
Physiologie	HERMANN
Anatomie pathologique.....	GUICHARD
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	PONTHUS (détaché à Beyrouth)
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.....	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie.....	CHAMBON
Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie sociale..	X...
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME
Histologie	KEHL
Pharmacie galénique et matière médicale.....	REVOL
Médecine du Travail.....	BOURRET
Hygiène et Action sanitaire et sociale.....	SOHIER
Biologie médicale et pharmacodynamie.....	JOURDAN
Botanique et cryptogamie.....	NETIEN
Chimie analytique pharmaceutique.....	BADINAND
Pharmacie et Pharmacologie.....	DREVON
Médecine légale et déontologie.....	ROCHE
Parasitologie et Pathologie exotique.....	COUDERT
Cancérologie	DARGENT
Pathologie générale et expérimentale.....	P. GIRARD
Anatomie	LATARJET
Thérapeutique	M. GIRARD
Pathologie chirurgicale	PEYCELON
Pathologie médicale	VACHON
Physio-pathologie des voies respiratoires.....	GALY

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine.....	MM. BERGER
Technologie pharmaceutique	DORCHE

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique	MM. BANSSILLON
Parasitologie	ROMAN
Bactériologie	A. BERTOYE
Physiologie	J.-F. CIER
Physiologie	CHATONNET

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Chimie biologique et médicale.....	MM. R. CREYSSSEL
Anatomie	DUROUX
Pharmacie et Pharmacologie.....	A. CIER
Anatomie pathologique.....	FEROLDI
Chimie organique et Toxicologie.....	PERROT
Thérapeutique	BRETTE
Histologie	DUMONT
Hygiène	THIVOLET
Parasitologie	GARIN
Physique	MORET
Botanique et Cryptogamie.....	ODDOUX

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Chargés d'enseignement

Neuro-Chirurgie	MM. LECUIRE
Cardiologie	GONIN
Obstétrique	J. MATHIEU
Orthopédie	J. MARION
Propédeutique médicale	PONT
Pathologie médicale	VIGNON
Pathologie médicale	REVOL
Pathologie chirurgicale.....	JAUBERT de BEAUJEU
Médecine générale.....	TRAEGER
Pathologie chirurgicale.....	GUILLEMIN
Electro-radiologie	PAPILLON
Obstétrique	BURTHIAULT
Pédiatrie et puériculture	FRANÇOIS
Pathologie médicale	DEVIC
Médecine légale.....	COLIN
Neurologie	GUYOTAT
Obstétrique	DUMONT
Urologie	L. DURAND
Chirurgie générale.....	FRANCILLON
Médecine générale.....	GUINET
Pathologie chirurgicale.....	SAUTOT
Chirurgie générale.....	P. MARION
Chirurgie générale.....	MICHAUD
Maladies infectieuses.....	MONNET
Oto-rhino-laryngologie	GIGNOUX
Stomatologie	FREIDEL
Médecine générale.....	PLAUCHU
Médecine générale.....	DESPIERRES
Chirurgie générale.....	DE MOURGUES
Chirurgie générale.....	SAUBIER
Dermatologie et Syphiligraphie.....	COLOMB
Médecine du Travail.....	TOLOT
Neurologie et Psychiatrie.....	SCHOTT
Ophtalmologie	BONAMOUR

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. BERNHEIM, Président ; PIGEAUD, FRANÇOIS, BONAMOUR, Assesseurs.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE 1960 — N° 210

LE NOUVEAU-NÉ DE MÈRE DIABÉTIQUE

Etude du fonctionnement cortico-surrénalien
de la mère et de ses relations avec les
modifications constatées chez le nouveau-né.

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28 NOVEMBRE 1960

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

CHIGNIER Georges

Né le 10 Février 1927 à LYON



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1960

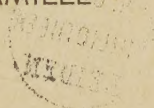
398/62



A MES PARENTS

Je leur dédie ce modeste travail en hommage
à tous les sacrifices qu'ils se sont imposés pour
assurer mon avenir et en témoignage de toute
mon affection.

A MA FAMILLE



A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur M. BERNHEIM

Il a bien voulu nous faire l'honneur de présider notre jury. Qu'il veuille trouver ici, avec tout notre respect, l'expression de notre profonde reconnaissance.



A NOS JUGES

Monsieur le Professeur PIGEAUD

Il a bien voulu nous faire l'honneur d'être parmi nos juges et nous le prions de croire à nos sentiments reconnaissants et très respectueux.

Monsieur le Professeur Agrégé FRANÇOIS

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse qui lui tenait particulièrement à cœur.

Nous garderons toujours le meilleur souvenir de l'accueil qu'il nous a réservé et nous ne saurions trop le remercier pour les conseils et les indications qu'il nous a fournis.

Son enthousiasme scientifique et ses immenses connaissances de pédiâtre et de diabétologue nous ont sans cesse étonné.

Nous voudrions l'assurer ici de notre respectueuse admiration et lui exprimer toute notre gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé BONAMOUR

Nous sommes heureux de le compter parmi les membres de notre jury et nous l'en remercions respectueusement.

A Monsieur le Docteur J. BERTRAND

Chef de clinique médicale infantile

Attaché de recherche à l'Institut National d'Hygiène

C'est grâce à lui que tous les dosages cités dans nos observations ont pu être pratiqués et nous l'en remercions très vivement, ainsi que de la sympathie avec laquelle il nous a accueilli et de la patience avec laquelle il a essayé de nous initier au domaine difficile de l'endocrinologie.

Nous souhaitons ne pas avoir trahi l'aide précieuse qu'il nous a apportée dans ce travail et nous l'assurons de notre gratitude.

Au Docteur Marie-Louise POMMIER

Nous voudrions la remercier ici de l'aide qu'elle nous a apportée et lui exprimer notre respectueuse sympathie.

A Monsieur le Docteur BOUVIER

Nous le prions d'accepter, avec notre fidèle
attachement, notre profonde et respectueuse
reconnaissance pour la bienveillance qu'il nous
a toujours témoigné.

A Monsieur le Docteur LYONNET

Nous lui devons notre initiation à l'art obstétrical.

Nous tenons à le remercier de nous avoir permis de suivre dans son service notre deuxième malade et l'assurons de notre respectueuse reconnaissance.

A NOS MAITRES DE L'HOPITAL SAINT-JOSEPH

Monsieur le Docteur FRIEH

Monsieur le Docteur TREPPOZ

Monsieur le Docteur MESTRALLET

Monsieur le Docteur SAVOYE

Monsieur le Docteur MICHEL

Monsieur le Docteur BERNAY

Monsieur le Docteur TOURNIAIRE

Monsieur le Professeur Agrégé MARION

A NOS CAMARADES D'INTERNAT

INTRODUCTION

De par les troubles du métabolisme qu'il entraîne et le déséquilibre hormonal qui l'accompagne, le diabète exerce une profonde influence sur la gestation. Si l'insuline a permis aux mères diabétiques de survivre à leur grossesse, puis de mettre au monde des enfants comme toute femme normale, il n'empêche que, même à l'heure actuelle, dans le diabète le mieux jugulé (absence d'acidose, contrôle parfait de la glycémie et harmonie hormonale assurée), les risques sont grands pour le fœtus (WHITE) [58]: la mortalité fœtale globale en fin de grossesse et au cours du travail s'élève à 25 % [87]. On peut dire avec LACOMME que dans l'ensemble « la grossesse diabétique est devenue bien moins un problème maternel qu'un problème fœtal » [48].

La fréquence avec laquelle on retrouve chez le rejeton de mère diabétique un aspect clinique typique dit « Cushingoïde », a fait incriminer une hyperactivité surrénalienne et fait rechercher des relations possibles entre la maladie diabétique et les hormones cortico-surrénales. Cette thèse s'y rattache puisque son sujet porte sur les glucocorticoïdes et tout particulièrement sur les 17-hydroxy-corticostéroïdes (ou 17 OH-CS, abréviation que nous nous permettrons d'utiliser dorénavant) chez les mères diabétiques et leur nouveau-né.

Notre plan sera le suivant :

- 1° après l'exposé de nos observations,
- 2° nous ferons un rappel des connaissances actuelles sur le nouveau-né de mère diabétique,

- 3° nous chercherons à voir s'il existe ou non un hyper-corticisme chez la mère diabétique et chez les enfants de mère diabétique,
 - 4° et nous essaierons de rechercher une relation entre cet hypercorticisme et les troubles constatés chez ces nouveaux-nés, en prenant prétexte des résultats trouvés dans nos observations et en les comparant avec ceux glanés dans la littérature.
-

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

A) La mère :

Yvette B..., née le 17 janvier 1934.

FAITS CLINIQUES : Poids de naissance : 3 kg, 700.

Aucun antécédent notable. Pas de diabète dans la famille.

— **En 1939 :** A l'occasion d'un coma, découverte d'un **diabète à l'âge de 5 ans**. Diabète d'abord traité par le régime seul, puis par l'insuline. On relève un coma hypoglycémique un mois après le début du traitement insulinique et, par la suite, cinq épisodes de coma diabétique.

— **En 1950 :** Découverte d'une tuberculose rénale avec cystite, hématurie et Bacilles de Koch dans les urines.

Le 1^{er} juin 1950, l'enfant entre à la clinique médicale infantile de l'Hôpital Edouard-Herriot. Agée de 15 ans 1/2, elle présente deux particularités :

1° Un **syndrome de MAURIAC typique** [34] - [14] :

Taille : 133 cm au lieu de 153 cm (alors qu'avant la découverte de son diabète elle était de taille plus grande que la moyenne).

Poids : 32 kg, 400 au lieu de 46 kg.

Adiposité marquée : très gros ventre, **facies poupin**, vultueux, **foie hypertrophié** débordant de 10 cm sur la ligne mamelonnaire, rate non perçue.

Signes d'infantilisme évidents : pilosité inexistante, organes génitaux d'une enfant de 10 ans. Pas de règles, niveau mental normal, bonne intelligence pratique.

Du point de vue oculaire : accommodation normale, champ visuel normal, pas de dyschromatopsie. An fond d'œil : des deux côtés, papilles normales, vaisseaux normaux. Pas d'hémorragies, ni exsudats, mais seulement un peu d'**œdème rétinien** ; tension de l'artère centrale de la rétine, normale.

GLYCEMIE: 4,75 gr %.

GLYCOSURIE: 78 gr/24 h.

ACETONURIE modérée.

Dosage des 17 cetostéroïdes: 2 mmg, 5/24 h.

2° Une tuberculose rénale gauche indiscutable.

On institue un **régime normal** avec une dose d'insuline quotidienne variant de 70 à 100 unités (les doses respectives d'insuline ordinaire et d'I.P.Z. étant modifiées tous les jours par la malade elle-même en fonction des examens d'urines faits dans la journée) et un traitement anti-bacillaire.

- **En 1952**: Deux nouveaux séjours dans le service. Vue par le Dr FRANÇOIS qui constate une **régression considérable, spectaculaire** du syndrome de MAURIAC [35] - [36] sous l'influence du **régime libre** et de la **thérapeutique insuliniennne dirigée**: ventre devenu normal, la poitrine s'est développée, apparition de poils pubiens et axillaires, on ne sent plus le foie [31].

Au fond d'œil: il existe plusieurs **micro-anévrysmes capillaires** rétinien des deux côtés.

Signe du lacet: négatif.

A l'urographie intra-veineuse: rein gauche exclu, bonne élimination du rein droit.

- **En avril 1957**: Très bon état général qui permet de poser l'indication de néphrectomie gauche.
Malade équilibrée avec 30 unités d'Insuline ordinaire et 25 unités d'Insuline retard en moyenne.
GLYCEMIE: 1,85 gr %.
CLEARENCE GLOMERULAIRE A L'HYPOSULFITE DE SOUDE et **CLEARENCE TUBULAIRE AU PAH**: normales.

- **En novembre 1957**: Malade mariée suivie par le Dr DUMONT à la clinique obstétricale (Pr PIGEAUD) pour une grossesse de quatre mois.

a) Première visite pré-natale: âge 22 ans.

Date de l'accouchement probable pour avril 1958.

Excellent état général, diabète bien équilibré par le régime libre et l'insuline.

Fond d'œil: entièrement **normal**, pas d'œdème, disparition des micro-anévrysmes.

URINES: ni sucre, ni albumine.

Après un bilan hormonal complet, on met la malade au **DIETHYLSTILBOESTROL**, 50 mmg par jour, et à la **PROGESTERONE**, 2 injections intra-musculaires de 10 mmg par semaine.

b) Deuxième visite pré-natale: grossesse de six mois, état général parfait.

Rien à signaler du point de vue obstétrical, diabète toujours bien équilibré.

URINES : ni sucre, ni albumine.

- c) Troisième visite pré-natale au 8^e mois : la grossesse s'est bien déroulée, la malade va très bien et le traitement hormonal a été strictement suivi.

Les besoins en Insuline ont progressivement augmenté jusqu'à 65 unités par jour.

— **Le 12 mars 1958 : Césarienne prophylactique** (Dr DUMONT) à 8 mois 1/2 : enfant vivant, de sexe féminin, pesant 3 kg, 900.

Placenta de 850 grammes (il n'a malheureusement pas été conservé pour examen histologique).

Suites de couches normales.

BILAN HORMONAL

a) Avant la grossesse en 1957 :

Taux de corticoïdes plasmatiques normal à 18 microgrammes %. L'épreuve à l'ACTH (6 unités intra-veineuses) montre une élévation du taux des corticoïdes à 30 microgrammes % comme chez un individu normal.

b) Pendant la grossesse :

1° A 4 mois de grossesse :

- 17 hydroxycorticostéroïdes plasmatiques (17 OH-CS) par la méthode de SAMUELS et NELSON : 29,5 microg %.
- Test à l'ACTH : perfusion intra-veineuse d'ACTH : les taux passent de 45 à 60 % au bout de 6 heures.
- **Demi-vie d'HYDROCORTISONE : 214 minutes** (la moyenne normale trouvée est de 112 minutes).
- FOLLICULINE : 27,5 gamma/24 heures (taux normal : 1.500 gamma/24 heures).
- PREGNANDIOL : 24,92 gamma/24 heures (taux normal : 20 gamma/24 heures).

2° A 6 mois de grossesse :

- 17 hydroxycorticostéroïdes plasmatiques : 53 microgr. %.
- PREGNANDIOL : 12,6 mmg/24 heures (taux normal : 40 mmg/24 h. à cette époque de la grossesse).
- GLYCURONIDES totaux : 40,6 mmg/24 heures.
- FOLLICULINE : 17,8 gamma/24 heures.
- PHENOLSTEROIDES : 298,2 gamma/24 heures (au lieu de 6.000 gamma/24 heures).

3° **A 8 mois 1/2 de grossesse :**

Dosage des 17 OH-CS :

Plasmatiques (méthode de SAMUELS et NELSON) :

Plasmatiques
(Méthode de SAMUELS et NELSON)

Urinaires
(Méthode de GLEEN et NELSON)

a) Veille de l'accouchement	42,6 microgr. %	6,48 mmg/24 heures	
b) Jour de l'accouchement	69,5 microgr. %	8,20 mmg/24 heures	- diurèse : 900 cc
c) 1 ^{er} jour après césarienne	34,5 microgr. %	13,10 mmg/24 heures	
d) 2 ^e jour après césarienne	62 microgr. %	11,9 mmg/24 heures	
e) 3 ^e jour après césarienne	66,5 microgr. %	7,9 mmg/24 heures	
f) 5 ^e jour après césarienne	56,6 microgr. %	2,55 mmg/24 heures	- diurèse : 1800 cc
g) 7 ^e jour après césarienne	39,4 microgr. %	1,48 mmg/24 heures	- diurèse : 1500 cc
h) 10 ^e jour après césarienne	24,3 microgr. %	1,54 mmg/24 heures	- diurèse : 1900 cc

- c) **Dans le liquide amniotique :** dosage des 17 OH-CS sous forme libre (méthode de SAMUELS ET NELSON) :

5,3 microgrammes pour 100 cc de liquide amniotique.

Chiffres normaux actuellement obtenus dans le laboratoire : en moyenne moins de 2 microgrammes (dosés à 3 reprises).

- **En janvier 1959 :** La malade est revue pour une fausse-couche de 2 mois ayant entraîné un curetage et, en juillet 1959, pour une nouvelle grossesse qui s'achève par la mort du fœtus in-utero à 5 mois de grossesse, et ce, malgré une thérapeutique hormonale (125 mmg de PROGESTERONE par semaine et 1 comprimé de DISTILBENE à 25 mmg par jour) ; il n'a malheureusement pas été possible d'effectuer cette fois-là une nouvelle étude des 17 OH-CS.

B) L'enfant

Enfant Violette B..., clinique de médecine infantile (Pr BERNHEIM).

Père en bonne santé. Mère de 25 ans, diabétique, entrant dans le groupe C de JOSLIN et WHITE (diabète de plus de 15 ans sans lésion vasculaire).

Césarienne prophylactique au 8^e mois de grossesse.

Poids : 3 kg, 900.

Etat à la naissance (Dr DECHAVANNES) : **gros enfant** qui crie immédiatement, mais a dû être désobstrué (aspiration de sécrétions buccales et gastriques). Paraît très **mou et bouffi**. On est frappé par la position des cuisses en flexion abduction très prononcée.

L'enfant passe au pavillon de Médecine Infantile où, considérée comme prématurée, elle est mise en **couveuse**.

L'examen au premier jour (Pr FRANÇOIS) révèle : un **gros enfant** au **faciès cushingöïde** sans malformation apparente, mais qui frappe par sa mollesse. Aucun des réflexes normaux néonataux n'est obtenu pendant

les 5 premiers jours. Par moment, crise de cyanose des lèvres et des extrémités, le pouls est à 140 — aucun signe d'encombrement pulmonaire et la radiographie des poumons est normale — aucun malaise hypoglycémique apparemment et les **taux de GLYCEMIE** trouvés s'échelonnent ainsi :

— à la naissance : 0,25 gr. ‰

— le lendemain : 0,70 gr. ‰ à 10 heures

0,78 gr. ‰ à 18 heures

(c'est-à-dire supérieur à la GLYCEMIE moyenne des nouveaux-nés normaux qui est à 0,69 gr. ‰).

— Le troisième jour : 1,20 ‰.

Pour prévenir les accidents d'hypokaliémie et d'hypocalcémie, qui sont parfois cause de mort chez de tels enfants, on prescrit un apport de 5 meq de potassium par kilo de poids corporel (soit 200 mmg) et de 0,50 de calcium. Malgré cet apport, l'Electrocardiogramme montre au 5^e jour des **ondes T aplaties et iso-électriques dans toutes les dérivations** (y compris en V6) traduisant l'existence d'une **hypokaliémie**.

— Au 7^e jour, l'enfant se cyanose encore, mais l'examen clinique est négatif et l'examen neurologique montre l'apparition de réflexes : marche, réflexe de MORO, agrippement, redressement. Courbe de poids normale. Les radiographies mettent en évidence un âge osseux normal pour un nouveau-né (pas d'avance de l'âge osseux au niveau des points d'ossification).

Du **point de vue oculaire**, cette enfant est montrée au Dr ROUGIER qui découvre des **vaisseaux conjonctivaux dilatés**. Fait plus surprenant, les **deux iris sont envahis de vaisseaux eux-mêmes très dilatés** : on y observe un **réseau vasculaire très dense, très important, qui faufile tout le stroma de l'iris. Dans les cristallins, il existe de fines ponctuations disséminées sous la corticale**, mais les noyaux sont indemnes et l'on ne peut parler de cataracte. Le fond d'œil ne peut être fait puisqu'il nécessiterait une anesthésie générale. Les réflexes pupillaires sont normaux. On en conclut que la vision de cette enfant devrait être bonne. On regrette que les examens systématiques de la conjonctive bulbaire n'aient pas été pratiqués habituellement chez les nouveaux-nés normaux, car on manque de comparaison pour définir la nature exacte de ces malformations curieuses.

Afin de pouvoir comparer avec les taux maternels hormonaux et humoraux, on demande un **bilan des corticoïdes plasmatiques et urinaires** :

- **Dosage des 17 OH-CS plasmatiques** (sang du cordon au moment de l'accouchement, méthode de SAMUELS et NELSON) : 27,6 microgrammes pour 100 cc de plasma.

Chiffres moyens normaux: 17 microgrammes.

Limites extrêmes actuellement obtenues au laboratoire: 5 à 25 microgrammes %.

- **Dosage des 17 OH-CS urinaires:** 0,22 mmg/24 heures - Diurèse: 60 cc.

- **Enfant revue à l'âge de 2 mois 1/2:** Poids: 5 kg, 300. Taille: 59 centimètres.

L'aspect cushingoïde a totalement disparu. Aspect général normal. Examen clinique négatif. Pas d'avance de l'âge osseux.

GLYCEMIE normale à 0,92.

Examen oculaire (Pr PAUFIQUE): On ne retrouve pas les modifications des petits vaisseaux de la conjonctive, mais, par contre, l'iris reste très vascularisé. Il s'agit d'une vascularisation radiaire avec importante vaso-dilatation.

- **Vue à l'âge de 7 mois:** Poids: 9 kg, 600. Taille: 74 cm. Belle enfant qui se porte très bien.

Examen oculaire: Ne montre rien: **absolument plus aucune anomalie.**

L'âge osseux est d'environ un an: deux os au poignet, noyau tibial inférieur bien visible.

Bon état depuis le dernier examen.

- **Revue à 2 ans 1/2:** 97 cm, 15 kg, 200. Poids et taille de 3 ans et demi. Hypertrophie pondérostaturale, comme souvent on l'observe chez les nouveaux-nés de mère diabétique.

L'examen des petits vaisseaux de la conjonctive à la lampe à fente et l'examen du fond d'œil ne montrent plus d'anomalies.

OBSERVATION N° 2

A) La mère.

Mme Suzanne B..., née le 28 avril 1919.

Pas de diabète dans la famille:

8 frères et sœurs en bonne santé.

Bonne santé habituelle, réglée à 12 ans, mariée en 1939.

8 enfants, dont 6 vivants.

Premier accouchement en 1939, un garçon de 3 kg, 250, né à 7 mois et demi.

Deuxième accouchement en 1943, une fille de 3 kg, 250, née à 7 mois. Grossesse ayant nécessité un repos au lit pendant presque toute sa durée.

Troisième accouchement en 1945, un garçon de 3 kg, décédé à l'âge de 6 mois (toxicose). Repos au lit jusqu'au 4^e mois de grossesse.

Quatrième accouchement en 1946, un garçon, poids normal.

Cinquième accouchement en 1948, une fille née à terme, de poids normal.

Sixième accouchement en 1951, **un garçon de 5 kg mort-né**, terme dépassé de 15 jours.

Septième accouchement provoqué à 8 mois, forceps, garçon 4 kg.

— **En 1957, découverte d'un diabète** avec polydypsie considérable, (7 litres par jour), polyurie, polyphagie, traité par régime et sulfamides antidiabétiques.

— **Le 11 novembre 1959**, la malade est adressée par son médecin traitant dans le service du Dr LYONNET (Hôpital Saint-Joseph) pour aggravation de son diabète, alors qu'elle présente une grossesse de 6 mois. **A l'entrée**, grossesse de 6 mois.

Dernières règles : 22 avril 1959. Accouchement prévu pour le 2 février 1960.

Poids : 72 kilos.

Rien à signaler du point de vue obstétrical : fœtus unique - BC + mais signes d'obésité manifestes.

GLYCEMIE : 2,96 gr. ‰.

GLYCOSURIE : 21,3 gr. ‰.

38,38 gr./24 h.

ACETONE : + + +.

DIURESE : 1.800 cc.

Réserve alcaline : 48 vol. % - 20,40 meq ‰.

UREE SANGUINE : 0,28.

Aucun signe de néphropathie - T.A. : 12/7.

Fond d'œil : normal, pas de lésion de type diabétique.

Abandon des sulfamides hypo-glycémisants remplacés par 80 unités d'INSULINE par jour et mise en traitement de SMITH : 1.500 gamma ETHYNIL-ESTRA'DIOL et 125 mmg de PROGESTERONE RETARD, 2 fois par semaine.

— **Le 2 janvier 1960, grossesse de 8 mois**, la malade va bien, elle a perdu 3 kilos depuis son hospitalisation. On note une importante diminution de l'hyper-glycémie stabilisée à 1 gr. 40 ‰ par INSULINE RETARD. Les doses d'INSULINE ont été réduites progressivement, ce qui n'a pas empêché le contrôle rapide des deux flèches hyper-glycémiques provoquées respectivement, l'une par une perfusion d'ACTH, l'autre par l'injection intra-veineuse d'HEMISUCCINATE d'HYDROCORTISONE pour l'étude de la dégradation des corticoïdes chez cette malade.

Du point de vue obstétrical, HU : 30 cm - BC + - enfant paraissant de volume normal - pas d'hydramnios.

— **Le 14 janvier 1960, accouchement provoqué** par bougie à 8 mois et demi, expulsion spontanée : **fillette vivante** pesant 2 kg, 800 - délivre : 520 gr. - le placenta présente un aspect de chair à saucisses dont un prélèvement est envoyé au laboratoire d'anatomopathologie.

Examen du placenta (Pr Claude MOURIQUAND) :

Le placenta n'est pas anormal, certains points ont retenu l'attention, mais nous posons cependant la question de leur intérêt :

— Congestion intense des vaisseaux des villosités choriales.

— Fréquence, toujours dans ces villosités, d'un collagène peu fibreux, à notre avis, pour un placenta à maturation. Ailleurs, en fait, il paraît normal de ce point de vue.

— En certaines régions, le cytotrophoblaste reste, malgré l'âge, assez bien représenté ; le syncytiotrophoblaste présentant une allure normale.

Nous ne croyons pas que ces particularités puissent être retenues.

La vascularisation maternelle et, d'une façon générale, la partie maternelle du placenta, sont normales.

— **Le 2 février 1960**, 3 semaines après l'accouchement, **examen des petits vaisseaux de la conjonctive bulbaire** (Dr Marie-Louise POMMIER) :

— Œil droit : **légère augmentation du réseau capillaire conjonctival avec varicosités**, dilatation et courant granuleux.*

— Œil gauche : on retrouve les mêmes détails, mais surtout on remarque :

- Sur le méridien de 9 heures, une **grosse veine dilatée, sinueuse, dessinant de nombreux méandres** avec, sur un plan plus superficiel, des **vaisseaux minuscules** extrêmement tenus réalisant un aspect de **vrilles** dont quelques-unes paraissent englober la grosse veine dans leurs boucles (aspect jamais rencontré et extrêmement typique).

- Sur le méridien de 5 heures, grosses veines tortueuses.
Le fond d'œil est normal.

BILAN HORMONAL

1° A 6 mois :

DIURESE : 1.840 cc.

PREGNANDIOL : 18,10 mmg/24 h.

GLYCURONIDES TOTAUX : 25,94 mmg/h.

PHENOL STEROIDES : 1.704,9 gamma/24 h.

CESTROGENE URINAIRE ET coefficient d'utilisation œstrogénique :

CESTRONE-CESTRADIOL : 505 gamma par litre.

929 gamma/24 h.

CESTRIOL : 406 gamma par litre.

747 gamma/24 h.

OD

RAPPORT : $\frac{\text{CESTRONE-CESTRADIOL}}{\text{CESTRIOL}} = 1,24$ (Laboratoire BETHOUX) [43].

Dosage des **17 hydroxycorticostéroïdes plasmatiques** par la méthode de SAMUELS et NELSON: 13,2 microgr. %.

• **Test à l'ACTH :**

Contrôle avant la perfusion: 8,7 microgr. %

1 heure après la perfusion de ACTH: 39,7 microgr. %

4 heures après la perfusion de ACTH: 86,9 microgr. %

6 heures après la perfusion de ACTH: 77 microgr. %

• **Etude de la dégradation de l'HYDROCORTISONE :**

Contrôle avec l'injection: **53,5** microgr. %

1 heure après: 174 microgr. %

4 heures après: 160,4 microgr. %

6 heures après: 121,7 microgr. %

Demi-vie d'Hydrocortisone: **171** minutes

2° **A 8 mois 1/2 :**

DIURESE: 2.100 cc.

PREGNANDIOL: 19,7 mmg/24 h.

GLYCURONIDÉS TOTAUX: 24,1 mmg/24 h.

PHENOL STEROIDES: 1.119,3 gamma/24 h.

GLYCEMIE: 1,52 gr. ‰.

GLYCOSURIE: 14,5 gr. ‰.

Dosage des 17 OH-CS:

Plasmatiques

(Méthode de SAMUELS ET NELSON)

a) Veille de l'accouchement	17 microgr. %
b) 2 jours après l'accouchement. .	8,6 microgr. %
c) 5 jours après l'accouchement. .	14. microgr. %
d) 9 jours après l'accouchement. .	8,7 microgr. %

Urinaires

(Méthode de GLEEN et NELSON)

3,18 mmg/24 h.

Il n'a pas été possible de recueillir de liquide amniotique d'une façon satisfaisante, l'accouchement ayant eu lieu par les voies naturelles.

B) L'enfant

Catherine P..., née le 14 janvier 1960: Poids: 2 kg 800.

Belle enfant, vigoureuse, qui crie spontanément et immédiatement à la naissance.

Aucune anomalie à l'examen clinique, sauf un **faciès légèrement cushingoïde** avec **aspect vultueux du visage**, grosses joues ballonnées, de couleur pourpre, cramoisie, un peu bouffies.

Pendant ses 15 premiers jours, cette enfant, quoique de poids très modéré, se comporte normalement, aussi bien du point de vue thermique que pondéral. L'auscultation cardiaque est négative.

GLYCEMIE à la naissance: 1,52 gr. ‰.

GLYCEMIE au 5^e jour: 1,14 gr.‰ .

— **Electrocardiogramme :**

- a) Au 2^e jour : **inversion de T - de V1 à V6** évoquant nettement l'hypokaliémie - présence d'une **onde U en V1, V2 et V3**.
- b) Au 4^e jour : inversion de T - en V1, V2, V3 et V4 - T iso-électrique en V5 et V6 - inversion de T en VR - aplatissement en VL.
- c) Au 9^e jour : redressement des ondes T en D1, D2, D3. Ailleurs sans changement.

— **Examen oculaire (Dr M.-L. POMMIER) :**

a) **Au 6^e jour :**

- Œil droit : présence de **vaisseaux radiaires visibles sur la totalité de l'iris**.
- Œil gauche : **vaisseaux radiaires encore plus nombreux** et particulièrement visibles près de l'angle irido-cornéen, à la périphérie.
- Du point de vue conjonctival :
 - Œil droit : existence d'une grosse veine dilatée sur le méridien de 7 heures.
 - O.D.G. : réseau capillaire très dilaté.
- Grossissement de l'appareil insuffisant pour juger de la circulation à l'intérieur des vaisseaux.

b) **A 3 semaines :**

- **O.D.G. : augmentation extrême de tout le réseau capillaire dont tous les éléments sont très dilatés** - présence de vaisseaux iriens suivant le contour de la collerette.
- **Dosage des 17 OH-CS plasmatiques :** sang du cordon au moment de l'accouchement par la méthode de SAMUELS et NELSON : 3 microg. % de plasma.
- **Dosage des 17 OH-CS urinaires :** 0,28 mmg/24 h. par la méthode de GLEEN et NELSON - par la méthode NORYMBERSKI : 0,45 (décalage normal entre ces deux méthodes).
- **Le 30 janvier 1960, âgée de 3 semaines,** vue par le Pr FRANÇOIS : bon aspect général, progression pondérostaturale satisfaisante, mais au point de vue neurologique, les réflexes de la marche et de redressement de la nuque ne sont pas obtenus.

LE NOUVEAU-NE DE MERE DIABETIQUE

En renvoyant à l'article du Pr FRANÇOIS [72] intitulé « REVUE GENERALE SUR LE NOUVEAU-NE DE MERE DIABETIQUE », nous résumerons rapidement les symptômes classiques pour insister sur certains examens particuliers [74].

Ce qui frappe avant tout, du point de vue clinique, c'est une **macrosomie** réalisée par une augmentation du poids et de la taille, qui font que cet enfant dépasse très souvent 4 kg, 500 et atteint parfois jusqu'à 7 et 8 kg, poids qui, à lui seul, évoque le diagnostic de diabète ou d'état pré-diabétique chez la mère. Cette **hypertrophie pondérale et staturale** [86] aboutit à un **gigantisme fœtal** [65] qui pourrait faire oublier qu'il s'agit-là d'un enfant prématuré, « colosse aux pieds d'argile » [103], qui meurt encore trop souvent au bout de quelques heures ou de quelques jours. Chez lui, les anomalies congénitales sont 4 à 5 fois plus fréquentes que chez les autres nouveaux-nés [87].

ASPECT CLINIQUE:

A l'examen: l'excès de développement est constitué par de l'obésité (WHITE et HUNT) (MILLER et WILSON):

- **panicule adipeux** ;
- **œdème intersticiel** avec peau rouge et tendue ;
- **faciès bouffi** avec joues ballonnées de couleur pourpre comme une **tomate** (tomato face) [59].

L'ensemble fait parler d'**aspect cushingoïde**.

Le foie et la rate sont augmentés de volume.

Dyspnée, cyanose, apnée, arythmie sont les troubles fréquents et souvent mortels de cette période néo-natale [77].

L'examen radiologique découvrira une cardio-mégalie, des signes de broncho-pneumonie et fréquemment une atélectasie secondaire, ou bien, un aspect pseudo-granulique visible dans les deux champs pulmonaires en relation avec le **syndrome de la membrane hyaline** [104] (syndrome qui n'est pas spécial à ces nouveaux-nés, mais à tous les prématurés chez lesquels il constitue un facteur important de léthalité).

A la radiographie, os paraissant très longs avec des points d'ossification dont la maturation est plus avancée que ne le voudrait l'âge de l'enfant. Par contre, développement épiphysaire (tant tibial supérieur que fémoral inférieur) moins avancé que chez les autres enfants.

La **perte de poids néo-natale** est plus grande (7,6 % contre 3,2 % en moyenne) que chez les autres nouveaux-nés [89].

LABORATOIRE :

GLYCEMIE.

L'hypoglycémie a été pendant longtemps rendue responsable de la plus grande partie des morts fœtales, mais en réalité **la glycémie moyenne du nouveau-né de mère diabétique est semblable à celle du nouveau-né normal**: 0 gr. 63 contre 0 gr. 67 [72].

— Certains auteurs ont trouvé des hypoglycémies, elles sont dues à des dosages uniques, donc sans valeur. Il faut utiliser les dosages fréquents, répétés, toutes les heures après la naissance, voire même plus souvent.

— Chiffres obtenus par WHITE dans 38 cas :

GLYCEMIE moyenne à la naissance: 1 gr.

4 heures plus tard: 0,70 gr. ‰.

8 heures après: 0,80 gr. ‰.

— Pour Rulph REISS de Chicago et pour KOMROWER [80], chez le nouveau-né de mère diabétique, la glycémie tombe plus vite, plus bas et remonte plus lentement jusqu'à la normale. Le fait n'est mis en évidence que par des dosages réalisés toutes les 15 minutes. Pour ces auteurs, la glycémie atteint:

en moyenne à la naissance: 0,57 gr. ‰.
au bout de 4 heures: 0,45 gr. ‰.
enfin au 10^e jour: 0,67 gr. ‰.

— Pour J. PEDERSEN [90], sur un total de 2.000 dosages avec examens pluri-quotidiens et par la méthode de HAGEDORN-JANSEN [92]:

chez 28 nouveaux-nés témoins: 0,66 gr. ‰
chez 27 nouveaux-nés de mères diabétiques: 0,63

La baisse a lieu dès la première heure, mais elle est plus importante si le diabète de la mère est mal contrôlé. Pratiquement, il n'existe pas de différence fondamentale et, si la mère est bien équilibrée, son enfant aura des taux de glycémie qui ne diffèrent guère de ceux des témoins. Elévation progressive jusqu'à 0,75 chez ces derniers et jusqu'à 0,74 chez les nouveaux-nés de mères diabétiques.

— Pour GITTLEMAN et PINCUS (1959) [76], au cours du premier jour de vie, il n'y a pas de différence significative entre les taux moyens de glycémie chez le nouveau-né de mère diabétique et chez le nouveau-né de mère normale:

chez le nouveau-né de mère normale, en moyenne 0,55
chez le nouveau-né de mère prédiabétique, en moyenne 0,62
chez le nouveau-né de mère diabétique, en moyenne 0,69

Les chiffres moyens de glycémie sont plus élevés dans la série diabétique que chez les enfants normaux.

— Cependant, si M. WORM [105] confirme ces données en affirmant l'absence de différences dans les courbes de glycémie, si REED, par des épreuves d'hyperglycémie intra-veineuse, obtient des résultats identiques dans l'un et l'autre groupes, des contradictions persistent dont voici deux exemples récents:

a) Observation de RIVIERE [94]: nouveau-né de mère diabétique en état de mort apparente, étonné et cyanosé, qui est ressuscité d'une façon spectaculaire par l'injection dans la veine ombilicale de 5 cc de sérum glucosé hypertonique, ce qui rappelle le cas unique de Priscilla WHITE (sur 441 enfants) avec une glycémie à 0,09 gr. ‰.

b) Trois observations de MM. PIGEAUD et DUPARC [93]:

Enfant de 5 kg:
glycémie à 1 gr. ‰ qui atteint 2,20 au 13^e jour.

Enfant de 3 kg 100:
glycémie à la naissance: 1,50
2^e heure: 0,7
8^e heure: 0,5
20^e heure: 1,50
32^e heure: 1 gr.
40^e heure: 1,40.

Enfant de 3 kg 400:
sang du cordon: 1,50
3^e heure: 0,7
5^e heure: 2 gr. après 5 cc de sérum glucosé hyper-
tonique
18^e heure: 1,40
24^e heure: 0,90
40^e heure: 1,40
64^e heure: 1,20

— Niilo HALLMAN (Helsinki) [78] apporte des vues nouvelles sur cette hypoglycémie. Il compare les chiffres de glycémie obtenus par la méthode classique de HAGEDORN et JANSEN et par celle de SOMOGYI-NELSON: la première méthode dose en bloc la totalité des substances réductrices du sang; la deuxième est beaucoup plus spécifique, car elle donne le contenu réel du sang en glucose seul; dans deux cas, la méthode de SOMOGYI-NELSON indique des glycémies nulles, mais les taux moyens s'établissent ainsi:

de la 1^{re} à la 78^e heure:
HAGEDORN-JANSEN: 0,84
SOMOGYI-NELSON: 0,59
Différence: 0,24

Niilo HALLMAN note enfin que la différence va en diminuant à mesure que l'âge avance, pour être très faible chez les adultes.

— MIGEON, par la méthode de SOMOGYI et NELSON [188], trouve chez 13 enfants nouveaux-nés de mère diabéti-

que des glycémies qui, à la naissance, s'étalent de 1,38 à 0,63 et, deux heures plus tard, de 1,7 à 0,05.

Nous concluerons avec G. DUNCAN [69] en disant que l'hypoglycémie importante existe, mais qu'elle est en fait très rare chez le nouveau-né de mère diabétique, à condition que le diabète soit normalement contrôlé et équilibré.

Dans les accidents hypoglycémiques rapportés, il n'est pas dit si la mère a reçu de l'Insuline peu avant l'accouchement.

Le rôle de l'Insuline reçue par la mère, dans les accidents hypoglycémiques du nouveau-né, doit être souligné.

IONOGRAMME :

L'élément classique dominant et caractéristique paraît être l'**hypokaliémie** :

1° Pour BJORKLUND :

— Kaliémie du nouveau-né normal : 306 mmg en moyenne.

— Chez le nouveau-né de mère diabétique, les chiffres trouvés pendant le 1^{er} et le 2^e jours de la vie se situent entre 163 et 214 mmg.

Les troubles d'ordre pulmonaire [63] peuvent s'accompagner d'acidose respiratoire avec pH abaissé, augmentation de la tension de CO₂ libre et augmentation de la réserve alcaline [82].

2° Pour GITTLEMAN et PINCUS (1959) [76] :

Ces auteurs relèvent surtout chez 45 enfants de mère diabétique ou pré-diabétique au 1^{er} jour de vie une hypocalcémie à 6 ou 7 mmg % au lieu de 8 à 10 chez les enfants normaux. Cette hypocalcémie s'accompagne d'hyperphosphatémie au-dessus de 7,1 mmg %, ce qui ne paraît pas normal pour l'âge de l'enfant.

NA = 130-140 Meq

K = 5,2 à 7,6 Meq

CA = 2,8 à 5,1 Meq

P = 2,65 à 4,6 Meq

CL = 99 à 107 Meq

CO₂ = 17 à 23,5 Meq

Ces résultats sont retrouvés par CRAIG et ZETTERSTROM au premier jour de la vie, mais, chez eux, le taux de Potassium est plus élevé que normalement, surtout dans les cas d'hypocalcémie [107].

Iode: diminution de l'iode « butanol extractable ».

Sang: Erythroblastose fréquente.

ELECTROCARDIOGRAMME:

— Pour BJORKLUND: sur 15 nouveaux-nés de mère diabétique dont l'examen clinique était entièrement négatif, l'auteur en découvre 11 présentant des altérations électrocardiographiques pouvant se résumer de la façon suivante:

dépression de ST

négativation de T, y compris V5, V6

allongement de QT

parfois une onde U pathologique.

Tous ces caractères anormaux s'estompent rapidement au cours des 5 premiers jours de vie [108].

Pour PAGE [111]:

Sur 55 électrocardiogrammes pris depuis 2 heures après la naissance jusqu'à l'âge de 4 mois, cet auteur découvre les signes suivants:

rythme sinusal dans tous les tracés;

début d'inversion de T en V1 et V2, réalisée d'abord par une inversion de la dernière portion du segment ST après les premières 24 heures;

inversion de T complète dans tous les tracés de ces deux dérivations, une semaine et plus après la naissance.

Un seul cas avec, à la troisième heure de vie, une dépression de ST dans les dérivations des membres.

Un fait dominant: la fréquence d'onde U positive proéminente de VR à V4, encore plus large en V1 et V2 au cours de la première semaine, mais 14 contrôles d'enfants nouveaux-nés de mère normale présentaient des ondes U identiques [110].

— SURAWICZ [112] fait remarquer que la détermination de la forme et de la polarité de l'onde U est impossible quand le rythme cardiaque dépasse 90 pulsations/minute, l'onde U tendant plus ou moins à se fusionner avec T.

— Pour ZIGLER [113]: onde T positive en V1 et V2, persistant après les 24 premières heures de vie, mais cet auteur note que l'axe moyen de T s'étend à droite jusqu'à plus ou moins 180°, ce qui permet une onde T inversée en dérivation 1 et 2, durant le premier jour de vie, tandis que, du 2° au 7° jour, l'axe de T s'étend à droite jusqu'à + 110°, ce qui permet l'inversion de T en dérivation 1. Quant à la valeur de l'intervalle QT trouvé allongé par BJORKLUND, ZIGLER donne les chiffres suivants que l'on pourra comparer avec les valeurs fournies par PAGE:

pour ZIGLER:

QT = au 1^{er} jour: 0,421 sec. en moyenne
0,366 sec. au minimum
0,533 sec. au maximum

pour PAGE:

QT = au 1^{er} jour: 0,417 sec. en moyenne
0,483 sec. au maximum
0,353 sec. au minimum

Ainsi, étant donnée la gamme étendue des valeurs trouvées pour cet intervalle QT, nous dirons avec PAGE et ses collaborateurs que les anomalies des électrocardiogrammes des nouveaux-nés de mère diabétique sont assez singulières et d'interprétation difficile. Cependant, il semble que l'inversion de T5-T6 soit hautement évocatrice d'une hypokaliémie, sa constatation implique un traitement potassique.

EXAMEN DES YEUX:

Vues l'importance et la fréquence des complications vasculaires chez les diabétiques, on comprendra que la recherche de celles-ci dès le plus jeune âge s'impose ; on doit souligner que l'examen du fond d'œil chez un nourrisson est difficilement réalisable sans anesthésie générale, d'où la **rareté de fond d'œil systématique**. Mais nous voulons parler ici de l'**étude des petits vaisseaux de la conjonctive bulbaire**.

C'est récemment (1954) que DITZEL, WHITE et DUCKERS [120] ont montré que, chez les enfants nouveaux-nés de mère diabétique, même sains en apparence, il existait déjà, lors de la naissance, d'étranges modifications vasculaires au niveau de la conjonctive bulbaire.

Technique: DITZEL utilise un **biomicroscope stéréoscopique** [120-119] (grossissement de 16 à 150 fois) avec comme éclairage une lampe ophtalmique à effet thermique minimum, appareil sur lequel peut se brancher un micromètre oculaire pour la mesure du calibre des vaisseaux. La photo en noir ou en couleur permet de fixer les aspects rencontrés. H. HARDERS a même réalisé des agrandissements considérables grâce à l'utilisation de la télévision microscopique [128].

On doit prendre la précaution d'éliminer tout facteur extrinsèque, ces petits vaisseaux étant très vite modifiés sous l'influence d'agents externes: allergie, inflammation, infection, température, contact plus ou moins traumatisant, tel que celui des écarteurs ou du blépharostat [122].

Les travaux de DITZEL portent sur une série d'enfants, dont un certain nombre avaient de 0 à 4 ans et que l'on a comparés à des groupes témoins avec répartition des deux sexes.

Intérêt: Jusqu'ici, l'examen des petits vaisseaux ne pouvait se faire que par deux méthodes:

- ophtalmoscopie pour les vaisseaux rétiens;
- capillaroscopie pour les vaisseaux sous-cutanés.

Si cette deuxième méthode a l'avantage d'être simple, elle ne fournit que des renseignements modestes et discutables; le fond d'œil, lui, révèle des vaisseaux relativement importants et les capillaires vrais sont mal repérés.

Au contraire, au niveau de la conjonctive et surtout au niveau de la portion bulbaire, les vaisseaux sont très superficiels, l'accès est des plus aisés. On dispose donc sans danger d'une aire exceptionnelle pour l'observation de la morphologie et de la physiologie du lit capillaire depuis l'artériole jusqu'à la veinule, et ce, avec le minimum de perturbation pour les tissus, c'est-à-dire sans modification de l'activité fonctionnelle du lit vasculaire [124].

Disposition normale des petits vaisseaux de la conjonctive:

Ils sont groupés en deux réseaux:

- l'un profond;
- l'autre superficiel, le plus fin, avec des capillaires plus nombreux; c'est lui qu'on examine de préférence; ce réseau superficiel est formé d'artérioles et de veinules qui suivent

une direction strictement parallèle, et, d'autre part, de capillaires et de petites veinules réalisant dans leur ensemble un réseau fin et régulier. Les veinules ont un trajet à peu près rectiligne et ne décrivent que des courbes de faible amplitude.

Entre le diamètre d'une artériole et celui de sa veinule satellite existe un rapport constant $\frac{A}{V} = 1/2$ ou $1/3$.

Modifications des petits vaisseaux de la conjonctive: Elles sont de trois sortes:

- 1) modifications vasculaires
- 2) modifications extra-vasculaires
- 3) modifications intra-vasculaires.

On peut constater chez les enfants de mère diabétique des **degrés variables d'anomalies.**

1) Modifications vasculaires:

- Artérioles: disparition du parallélisme entre artériole et veinule satellite.
- Capillaires:
 - très augmentés en nombre et dessinant un réseau irrégulier d'anastomoses ;
 - présentant un allongement surtout dans leur partie sinueuse avec des angulations et un cheminement tortueux (détail retrouvé chez 48 % des enfants de mère diabétique) allant parfois dans dans les cas extrêmes jusqu'à réaliser un aspect en tire-bouchon.
- Veinules: trajet irrégulier avec angulations et boucles ; leur calibre est plus ou moins augmenté, d'où modification du rapport $\frac{A}{V}$ qui peut atteindre $1/6$.

2) Modifications extra-vasculaires:

Elles ressortent mieux sur les photos en noir que sur les photos en couleurs.

Elles sont constituées par de l'œdème ou par l'infiltration hyaline (sans qu'il y ait identité entre celle-ci et la substance infiltrative retrouvée au niveau des glomérules rénaux des diabétiques avérés), mais elles ne paraissent pas avoir été vues chez le nouveau-né, non plus que les hémorragies.

3) Modifications intra-vasculaires [123]:

On peut trouver des hématies agglomérées en amas à l'intérieur des vaisseaux [141]; phénomène particulier dénommé « **sludging** » ou « **sludged blood** » [132] par les auteurs américains, pouvant aller jusqu'à évoquer une pseudo-thrombose avec ralentissement du courant sanguin.

Pour la commodité de l'interprétation et pour la comparaison de ces modifications, DITZEL et WHITE ont distingué quatre degrés dans l'aspect des petits vaisseaux des enfants de mère diabétique [120].

Degré O: tous les vaisseaux ont une configuration normale, pas d'allongement des capillaires ou des veinules, ni infiltration, ni hémorragie.

1^{er} degré: légères irrégularités dans la configuration des plus petites veinules;
ou bien quelques capillaires avec un trajet anguleux;
ou encore, veinules un peu allongées.

2^e degré: un plus grand nombre de capillaires sont atteints d'irrégularités avec trajet anguleux;
veinules allongées;
œdème ou infiltration hyaline dans les tissus conjonctifs.

3^e degré: la plupart des vaisseaux présentent des altérations variables semblables à celles ci-dessus décrites;
œdème, infiltration hyaline, hémorragie.

Claude LABRAM [134] dans sa thèse rapporte une série d'observations identiques, mais n'a pas examiné d'enfant de mère diabétique en-dessous de l'âge de 4 ans. Cependant, ses conclusions sont absolument superposables à celles de DITZEL, tout particulièrement en ce qui concerne le trajet des capillaires. La différence de condition technique (gros-

ment insuffisant) ne lui a pas permis de mesure précise du calibre des vaisseaux. Mais lui aussi retrouve un taux d'anomalies beaucoup plus marqué, chez l'enfant de mère diabétique et non-diabétique lui-même, que chez les sujets témoins nés de mère normale.

La caractéristique de toutes ces anomalies est d'être transitoires et réversibles, mises à part les modifications extra-vasculaires que l'on ne rencontre d'ailleurs que chez le diabétique ancien. On dirait qu'il s'agit là d'une réponse momentanée des petits vaisseaux à un stimulus nocif temporaire. Ces anomalies ne sont influencées ni par la durée du diabète, ni par le coma hypoglycémique. DITZEL a démontré par ses travaux histologiques :

a) que chez des diabétiques connus il existe un **rapport direct entre l'importance des anomalies conjonctivales et les modifications vasculaires profondes**, les premières étant le reflet des secondes. La conjonctive est une véritable fenêtre ouverte sur la condition des vaisseaux au niveau des tissus et des organes. Ce parallélisme est capital pour la connaissance de l'état des reins ;

b) que l'étude poussée des enfants de mère diabétique [124] établissait la **coexistence d'altérations conjonctivales et de signes de la série diabétique** : Les sujets observés qui n'avaient pas de modification des vaisseaux de la conjonctive bulbaire présentaient des tests glycémiques normaux ; réciproquement, ceux qui avaient des anomalies des petits vaisseaux présentaient des glycémies et des épreuves d'hyperglycémie anormales [125].

Chez 71 enfants nés de mère diabétique, la comparaison entre l'importance des anomalies vasculaires et la tolérance au glucose (étudiée par l'épreuve d'hyperglycémie provoquée) a donné les résultats suivants :

— tous les cas avec une tolérance anormale (cas limites paradiabétiques et diabétiques vrais) présentaient des altérations vasculaires avancées ;

— tous les cas sans modifications vasculaires avaient une tolérance normale au glucose ;

— aucun des cas avec une tolérance normale n'avait de modifications du 3^e degré.

Ce parallélisme flagrant est d'une grande importance. En effet, que ce soit chez le nouveau-né, l'enfant ou l'adulte, la découverte d'anomalies des vaisseaux de la conjonctive doit faire surveiller l'état vasculaire et faire rechercher des signes de diabète ou de pré-diabète.

KOSKENOJA [133] retrouve des anomalies identiques, mais fait surtout état de **malformations oculaires** (strabisme, hypertélorisme, cataracte zonulaire bilatérale, colobome du tractus uvéal d'un œil et atrophie du nerf optique) chez des enfants nés de mère diabétique et qui avaient présenté des accidents hypoglycémiques pendant leur grossesse ; sur 5 cas, 4 étaient atteints d'arriération mentale. L'auteur tend à rattacher ces anomalies congénitales à l'action tératogénique de l'insuline, s'opposant aux travaux de P. WHITE qui ont montré que les accidents hypoglycémiques n'expliquent pas à eux seuls l'apparition des anomalies congénitales.

A l'heure actuelle, passée la période néo-natale, en dépit des complications qui le menacent, ce nouveau-né a des **chances de survie** qui sont presque égales à celles du nouveau-né normal et, pendant les 5 premières années, la mortalité sera la même d'après G. DUNCAN. Quelle chance a-t-il à son tour de devenir diabétique ? [69].

Le diabète se transmet sur un **mode récessif, mendélien**. L'enfant ne peut donc hériter du diabète par sa mère seule ; à moins que le père soit diabétique ou porte un gène récessif diabétique (cf. les « prediabetic fathers ») [79] l'enfant ne le sera pas.

Ses chances seront inférieures à 1 %, si l'on s'en tient à la définition habituelle du diabète (signes cliniques évidents), mais atteignent 10 et même 20 % (P. WHITE) si l'on tient compte des épreuves d'hyperglycémie provoquée. Les mêmes chiffres ont été publiés dans le service du Pr BOULIN [81].

Le mariage entre géniteurs diabétiques est formellement déconseillé.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Elle confirme pleinement les signes cliniques observés et permet d'expliquer certains faits :

- macrosplanchnie ;
- foie hypertrophié avec stéatose ;
- rate hypertrophiée ;
- reins augmentés de volume avec infiltration hyaline ;
- surrénales hyperplasiées (WHITE et HUNT, 1943) ;
- pancréas hyperplasié avec augmentation de la surface globale des îlots de LANGERHANS [75]. Présence de cristaux de CHARCOT LEYDEN dans les infiltrats inflammatoires éosinophiliques autour des îlots de LANGERHANS [83] ;
- au niveau de l'hypophyse, le lobe antérieur présente souvent une augmentation des cellules chromophiles et en particulier des cellules basophiles ;
- fréquence des kystes lutéiniques chez les filles [60].

A noter, au niveau du parenchyme pulmonaire, des lésions variant de l'atélectasie complète des deux poumons chez le petit enfant prématuré, à la simple membrane hyaline chez l'enfant moins immature qui a survécu 2 ou 3 jours. En général, atélectasie dans un grand nombre d'alvéoles ; les alvéoles restantes sont tapissées par une substance hyaline épaisse de 10 à 20 microns. Ce syndrome n'est pas spécial aux nouveau-nés de mère diabétique, mais se voit avec une très grande fréquence chez le prématuré.

Enfin, après les travaux histologiques entrepris par DITZEL, on retrouve la notion bien connue que si chez un diabétique avéré il existe un parallélisme complet entre les lésions vasculaires du fond d'œil et celles qu'on retrouve dans les organes, en particulier au niveau des reins, de même chez le nouveau-né de mère diabétique, il existe un rapport direct entre les anomalies des petits vaisseaux de la conjonctive et les modifications vasculaires profondes : l'importance des premières est proportionnelle à la présence et à l'ampleur des secondes.

Ainsi se démontre, là encore, l'intérêt de l'étude bio-microscopique des petits vaisseaux de la conjonctive en tant que reflet de l'état vasculaire de l'organisme du nouveau-né.

L'ensemble des anomalies constatées donne l'impression d'une sorte d'accélération du vieillissement normal des vaisseaux de tout l'organisme, fait qui peut paraître paradoxal. LESTRADET et LABRAM [137] ont récemment étudié chez 100 enfants diabétiques ne présentant aucune complication dégénérative, l'aspect bio-microscopique de leurs petits vaisseaux: ils ont découvert chez eux des signes de vieillissement vasculaire notables. En effet, les altérations constatées dans ce groupe d'enfants sont tout à fait superposables à celles que l'on trouve dans un groupe témoin de 30 à 40 ans. Mais ces altérations ne présentent aucune spécificité, elles paraissent d'autant plus marquées que les accidents d'acidocétose sont plus fréquents et que le diabète est mal contrôlé.

En réalité, ces gros enfants sont bien des prématurés et des immatures plutôt que des postmatures: même après une grossesse de 35 semaines chez une mère diabétique, les glomérules du nouveau-né sont encore à un stade d'immaturité évident. La prématurité est la principale anomalie de ces enfants (DEKABAN) [68].

Chez ces enfants, les malformations congénitales se retrouvent avec une fréquence anormale: 8,6 % d'après OAKLEY; elles siègent surtout sur le squelette (polydactilie), sur le cœur (sténose tricuspidiennne, agénésie des sigmoïdes, Tétra-logie de Fallot, hernie diaphragmatique) ou sur le système nerveux central [67].

17 OH-CS PLASMATIQUES

	Femme normale non enceinte	Femme enceinte 3 ^e mois	Femme enceinte 4 ^e mois	Femme enceinte 5 ^e mois	Femme enceinte 6 ^e mois	Femme enceinte 7 ^e mois	Femme enceinte 8 ^e mois	Femme enceinte 9 ^e mois	Accouchement	Après accouchement Retour à la normale	Sang du cordon
Bayliss		10						24		Normal en 8 jrs	
Robinson (Porter et Silber)	12							33		6 à 8 semaines.	
Gold *	16						22 à 52			8 jours.	
McKay							34,6		80,3	Plus de 4 jours.	
Kawahara	9,9	9,5		11,3			15,1		24,2		18,9
Birke	6,6 ± 0,95	11					21,5			4 semaines (4,9 ± 2,1)	
Gemzell *	6,6			14			20	24	3,6 ± 2,7	1,99 ± 0,51 (6 jours après)	
Seeman *	16,4 ± 2,7							52,5	79,9		55,06
Varangot *							28,6		94,8	8 jours.	42,5
Migeon * I									> 40		> 10
Migeon * II									36		7
Bertrand *									53,65		19,84
Obs. N° 1.....	17		29,5		53			42,6	69,5	34,5 (10 jours).	27,6
Obs. N° 2.....					13,2	53,5		17		8,6.	

* Auteurs ayant utilisé la méthode de Samuels et Nelson.

Taux des 17 OH-CS plasmatiques trouvés par les différents auteurs
et comparés avec nos résultats

CHAPITRE III

CORTICOIDES ET GROSSESSE

Pour savoir s'il existe un hypercorticisme de la grossesse susceptible d'expliquer les troubles constatés chez le nouveau-né, nous ferons d'abord un rappel de la physiologie des 17 OH-CS et examinerons les dosages obtenus :

a) dans le cas de femmes enceintes normales ou diabétiques pendant la grossesse, puis lors de l'accouchement, aussi bien dans les urines que dans le sang ;

b) chez le nouveau-né normal ou le rejeton de mère diabétique ;

c) dans le liquide amniotique.

I. — RAPPEL DE LA PHYSIOLOGIE DES GLUCO-CORTICOIDES

Les deux principaux glucocorticoïdes sont l'**hydrocortisone** (composé F de KENDALL) et la **corticostérone** (composé B). Leur rapport F/B varie de 1 à 20. L'**hydrocortisone représente 80 % de la sécrétion surrénalienne** et l'emploi d'hémisuccinate d'hydrocortisone marqué montre que le foie concentre rapidement une grande partie de l'hydrocortisone en circulation.

Si l'on s'en tient aux données classiques admises, on peut brièvement résumer la physiologie de l'hydrocortisone de la façon suivante : sécrétée par les cortico-surrénales, elle passe par la veine surrénale sous sa forme libre et **s'adsorbe aux protéines du plasma (Transcortine de Sandberg)**. Elle sera dégradée au niveau du foie, le rein et la rate n'ayant qu'un

rôle très faible, négligeable. Son taux plasmatique dépendra de l'importance de la sécrétion surrénalienne, de l'espace de diffusion extra-vasculaire et de sa dégradation.

Cette dégradation au niveau du foie s'accomplit en deux étapes :

a) sous l'action de **déshydrogénases spécifiques**, il s'effectue une **réduction du cycle A de l'hydrocortisone** : la fonction cétone de ce cycle est remplacée par une fonction hydroxyle. Le résultat est une transformation en **dihydrocortisone**, puis en **tétrahydro-cortisone** (URQUHART) [208] ;

b) ce **tétrahydro-dérivé dépourvu de toute activité physiologique** subit une glycuconjugaion grâce à une **glycuronotransférase** qui en fait un corps beaucoup plus hydrosoluble possédant une haute clearance rénale, lui permettant d'être très facilement éliminée.

D'après les études faites chez l'animal (en particulier chez le rat) et les constatations réalisées chez l'homme, il semble que si, par suite d'une **atteinte hépatique**, ces réductions successives s'opèrent mal, il se produit un **ralentissement de la dégradation de la forme libre** qui va s'accumuler dans le sang. Cette forme libre serait adsorbée par la transcortine et deviendrait alors physiologiquement inactive. On peut ainsi avoir une fausse hyperactivité cortico-surrénalienne : l'augmentation des 17 OH-CS allant de pair avec des taux d'excrétion urinaire normaux [187].

Devant un taux augmenté de corticoïdes plasmatiques se pose le problème de savoir s'il y a hypersécrétion cortico-surrénalienne ou ralentissement de la dégradation hépatique ; on comprend donc la nécessité d'étudier la réponse de la sécrétion surrénalienne à des perfusions d'ACTH et la valeur de la fonction de dégradation hépatique étudiée par charge exogène en hydrocortisone.

Chez le sujet au repos, le **rythme d'élimination des glucocorticoïdes varie au cours du nyctémère**, ainsi que BLISS, le premier, l'a démontré [154] : leur courbe d'élimination atteint son maximum entre minuit et 9 heures avec un sommet vers 6 heures. Le sommet de la courbe est trois fois plus élevé que les valeurs minima constatées à une heure du matin. Il y a donc

un intérêt capital à **préciser l'heure des prélèvements** et, en principe, à les effectuer de préférence à la même heure, soit **9 heures le matin**, ainsi que nous l'avons fait [142].

II. — MOYEN D'ETUDE DE LA FONCTION CORTICOSURRENALIENNE

1° Dosage des corticoïdes plasmatiques: Ces dosages ne s'adressent actuellement qu'aux formes libres représentées essentiellement par le composé F.

a) **Le dosage de l'hydrocortisone plasmatique** s'exprime en **microgrammes de 17 hydroxycorticostéroïdes pour 100 cm³ de plasma**.

Le principe général de la méthode est d'extraire les corticoïdes de leur milieu au moyen de solvants organiques, de les séparer par chromatographie et de les doser par une réaction colorée.

Tel est le principe de la **méthode de SAMUELS et NELSON** [189] qui utilise la **réaction de PORTER et SILBER** [195]: celle-ci nécessite la présence **sur la chaîne latérale en C 17 du groupe dihydroxyalpha-cétonique**, ce qui fait que l'on mesure ainsi tous les stéroïdes ayant ce groupe en C 17, c'est-à-dire non seulement le composé F (hydrocortisone), mais aussi la cortisone et leurs dérivés respectifs (dihydro ou tétra-hydro-dérivés) [187]. Cependant, puisque la cortisone n'est pas physiologiquement sécrétée par les surrénales et n'est trouvée dans le sang que dans des circonstances exceptionnelles, la méthode de SAMUELS et NELSON mesure principalement le composé F et ses dérivés, c'est-à-dire les 17 OH-CS.

Tous nos dosages ont été réalisés par la méthode de SAMUELS et NELSON.

Chiffres normaux obtenus au laboratoire de recherches endocriniennes de la clinique médicale infantile (Pr BERNHEIM) [147]: à 9 heures du matin, 16 microgrammes % de plasma, limites extrêmes 5 à 24, marge d'erreur 15 %.

b) **L'exploration des surrénales** s'effectue par l'injection intra-veineuse de 25 mmg d'ACTH, dans 300 cc de sérum glu-

cosé, perfusé très lentement en 6 à 8 heures avec prélèvement sanguin à 0 heure, 2 heures, 4 heures et 6 heures, afin de suivre l'ascension progressive dans le plasma des 17 OH-CS. En principe, à partir d'un chiffre moyen de 14 microgrammes %, la courbe atteint 32 microgrammes en 2 heures, 41 gammas au bout de 4 heures et 47 à la 6^e heures. Mais nécessité d'une perfusion de 6 heures avec risque d'intolérance pour le sujet. Chez l'enfant, on s'applique actuellement à utiliser la voie intra-musculaire.

c) **Le catabolisme intra-hépatique des corticoïdes** s'étudie par l'injection intra-veineuse d'hydro-cortisone: 1 mmg/kg de poids corporel [146]. La charge en corticoïde exogène est injectée en quelques minutes et on fait des prélèvements sanguins à la 1^{re}, 2^e, 4^e et 6^e heure. La concentration du corticoïde injecté s'abaisse progressivement et les chiffres traduisant cette diminution s'inscrivent sur une courbe exponentielle, le logarithme des taux obtenus se plaçant sur une droite à partir de laquelle on déduit la **demi-vie du stéroïde injecté**. Elle est de 90 minutes en moyenne chez l'adulte (SAYERS, EIK-NES, NELSON): mais elle varie avec l'intensité de la sécrétion sur-rénalienne, avec la concentration plasmatique du corticoïde sous l'influence des taux de transcortine et surtout avec la fonction hépatique de dégradation. Cette demi-vie augmente, s'allonge, dans tous les processus susceptibles de déprimer légèrement et même transitoirement les fonctions hépatiques [148].

Un certain nombre de points doivent être précisés:

a) Contrairement à ce que l'on avait pensé [162], la demi-vie varie peu avec l'âge.

b) Mais ses valeurs seront différentes selon que le corticoïde injecté est l'hydrocortisone-alcool ou l'hémisuccinate d'hydrocortisone qui, lui, ne contient que 78 % d'hydrocortisone-base. En fait, les différences sont négligeables et, si l'on emploie l'hémisuccinate d'hydrocortisone, c'est que cette méthode est beaucoup plus pratique.

c) Ce qui importe surtout, c'est la quantité exacte d'hydrocortisone utilisée, car la courbe de dégradation subira des modifications importantes selon la quantité de stéroïdes injectée (CRANNY) [163].

d) Des **causes d'erreur** peuvent se produire dans le dosage des corticoïdes plasmatiques :

- 1) le sujet suit un traitement cortisonique ;
- 2) l'Insulinothérapie: l'injection d'Insuline entraînant une baisse de la glycémie peut avoir corrélativement pour effet d'entraîner une augmentation des gluco-corticoïdes [155] ;
- 3) on ne dose pas directement les hormones mais leurs catabolites. Des variations non négligeables des résultats peuvent se produire [159].

2° Dosage des corticoïdes urinaires :

La forme libre est adsorbée par les protéines plasmatiques (Transcortine), mais la forme conjuguée, très soluble, est peu liée aux protéines.

Dans l'élimination urinaire, les **formes conjuguées ne représentent que 50 à 70 % de l'excrétion totale**, car le taux de filtration de l'hydrocortisone, du fait de sa liaison protéique, est bien moins important que celui de ses dérivés. On retrouve dans les urines :

- 5 % de composé F libre ;
- 50 à 72 % de formes conjuguées ;
- mais 25 % ne sont pas extraits.

Notons que 5 à 10 % des 17 hydroxycorticostéroïdes sont excrétés sous forme de 17 céto-stéroïdes.

L'ensemble des étapes parcourues par le composé F (turnover des auteurs anglo-saxons) de sa sécrétion à son élimination urinaire, s'effectuerait en trois heures trente, temps qui a pu être démontré grâce à l'utilisation d'hydrocortisone marquée par carbone C_{14} [183].

Le dosage des 17 OH-CS urinaires libres et conjugués est, pratiquement, réalisé par hydrolyse enzymatique selon la **méthode de GLEEN et NELSON** :

Résultats: en moyenne :

chez l'homme : 3 à 9 mmg par 24 h.

chez la femme : 2 à 8 mmg par 24 h.

chez l'enfant de moins de 5 ans: 0,25 à 2,55 suivant l'âge

C'est cette méthode que nous avons utilisée pour les dosages urinaires dans nos observations.

Une autre méthode, plus récente, imaginée par NORYM-BERSKI, a été récemment utilisée par MM. PUTELAT et REVOL chez 220 sujets normaux: par cette méthode, ces auteurs ont pu montrer que les taux normaux dans les deux sexes se situent entre 10 et 25 mmg par 24 heures; ces résultats sont deux fois plus élevés que ceux obtenus par la méthode des chromogènes de PORTER et SILBER systématiquement évalués chez les même sujets; ce rapport 2/1 peut être modifié au cours des épreuves de stimulation par l'ACTH et dans certaines conditions pathologiques [197].

Des **causes d'erreur** là encore peuvent se produire: l'iode, la thyroxine, l'acide ascorbique, les sulfamides, certains antibiotiques (Streptomycine, Oléandomycine) [191], les œstrogènes peuvent perturber les réactions utilisées en donnant de fausses variations des corticoïdes urinaires en général sous forme de fausse augmentation. Toutes ces exigences étant remplies, les résultats étant interprétés dans les limites compatibles avec leurs possibilités et leur degré de précision, on en tirera les conclusions convenables sans vouloir leur faire dire plus qu'elles ne le peuvent, en se rappelant que les résultats ne valent que pour le moment où ils ont été pratiqués.

III. — RESULTATS DES DOSAGES DES CORTICOIDES URINAIRES ET PLASMATIQUES AU COURS DE LA GROSSESSE

Il y a longtemps que l'on soupçonne la grossesse d'entraîner une augmentation de l'activité surrénalienne: cliniquement, on avait remarqué l'effet calmant et bénéfique de la gravidité sur le rhumatisme chronique et, dans les cas d'Addison, la non-apparition de glycosurie et l'amélioration de la maladie.

Depuis les recherches de VENNING et BROWNE [210], l'hypercorticisme au cours de la grossesse a été prouvé tant par des méthodes biologiques que chimiques. Les dosages ont d'abord été réalisés dans les urines parce que techniquement plus faciles que dans le sang. La grossesse normale s'accompagne d'une hyperplasie globale du cortex surrénalien, hyperplasie intéressant surtout la partie proximale de la zone fasciculée et qui semble correspondre à l'augmentation de sécrétion des corticoïdes (WHITELEY) [212].

Nous envisagerons la valeur exacte de cette sécrétion dans les urines et dans le sang, d'abord pendant la grossesse, puis au moment de l'accouchement.

A) PENDANT LA GROSSESSE

1) Corticoïdes urinaires:

C'est VENNING qui le premier a montré que l'excrétion urinaire de substances provoquant le dépôt de glycogène dans le foie de la souris était particulièrement accrue pendant la grossesse.

Par des méthodes de titration biologique du dépôt de glycogène dans le foie, HEARD, SOBBEL et VENNING (1946) ont décrit une courbe à maximum survenant au cours du 9^e mois de grossesse et dépassant de 10 fois la moyenne normale, courbe confirmée par les travaux chromatographiques de DINGEMANSE.

Les travaux publiés montrent une augmentation évidente de l'excrétion des corticoïdes urinaires pendant la grossesse, mais il s'agit soit de corticoïdes considérés dans leur ensemble, soit de fractions importantes englobant beaucoup plus que les métabolites des 17 OH-CS. Il existe aussi pendant la grossesse une augmentation de la production de progestérone qui peut être le principal précurseur des 20 céto-stéroïdes urinaires (DAVIS et PLOTZ) et l'administration de progestérone au début de la gravidité aboutit aux mêmes modifications des 17 céto-stéroïdes urinaires que celles rencontrées en fin de grossesse [150].

JAYLE cite les chiffres suivants obtenus par réaction de GORNAL [176] (après hydrolyse par les enzymes de suc gastrique d'escargot) pour les corticoïdes réducteurs dans les cas de grossesses normales:

- 5^e à 12^e semaine: 9,4 mmg/24 h.
- 13^e à 20^e semaine: 19,0 mmg/24 h.
- 21^e à 29^e semaine: 18,5 mmg/24 h.
- 30^e à 35^e semaine: 22,8 mmg/24 h.

Par la réaction de PORTER et SILBER [204] pour les 17-21 dihydroxy 20 céto-stéroïdes, JAYLE cite encore [176]:

Femme normale non enceinte: 5 mmg/24 h.

Grossesse - 7 à 20 semaines: 5 mmg/24 h.

Grossesse - 21 à 35 semaines: 8 mmg/24 h.

GRAY (1954) [170] obtient par chromatographie des courbes qui montrent une augmentation de l'excrétion de cortisons et d'hydrocortisone, mais sans différence entre la femme enceinte, normale ou diabétique.

Si l'on s'en tient uniquement, comme dans notre cas, aux 17 OH-CS, SEEMAN et VARANGOT (1955) [203] ne mettent pas en évidence de différence notable dans le taux d'excrétion de ces corticoïdes: leur taux se modifierait peu pendant la grossesse.

APPLEBY (1958) [212] apporte une série de dosages très significatifs obtenus par la réaction colorée de ZIMMERMANN: pratiquement très peu d'augmentation des corticoïdes urinaires, sauf en fin de grossesse et aussi dans un cas de grossesse diabétique:

Observations	5 mois	6 mois	7 mois	8 mois	9 mois	10 mois	Post-partum
Obs. 13	12,6	12,1	14,5	13,6	16,9	17,7	10,6 mmg/24 h.
Obs. 14	8,7	10,4	12,9	11,5	11,6	14,4	10,4 mmg/24 h.
Obs. 15	11,6	11	11,9	14,7	15,6	19,8	9,6 mmg/24 h.
Obs. 18	11,1	10,9	12,3	16,1	17,3	17,5	9,4 mmg/24 h.
Moyenne chez la femme normale enceinte	11	10,9	12,1	13,7	15,1	17,5	
Femme diabétique Obs. 25					12,7	11,5	9,2 mmg/24 h.
Césarienne chez femme diabétique Obs. 10						33	12,8 mmg/24 h.

L'accouchement s'accompagne d'une chute des taux excrétés de même que la mort de l'enfant in-utero:

femme diabétique enceinte de 9 mois: 20,2 mmg/24 h.

mort du fœtus in-utero, 7 jours après: 11,5 mmg/24 h.

14 jours après: 14,4 mmg/24 h.

35 jours après: 5,8 mmg/24 h.

Dans nos deux observations, par la méthode de GLEEN et NELSON, pour les 17 OH-CS, nous avons obtenu:

Observation 1:

à 8 mois 1/2: 6,48 mmg/24 h. à la veille de l'accouch.

Observation 2:

à 8 mois 1/2: 3,18 mmg/24 h. à la veille de l'accouch.

Les chiffres normaux obtenus au laboratoire de la Clinique de Médecine Infantile du Pr BERNHEIM sont de 2 à 8 mmg/24 h. en moyenne chez la femme normale non enceinte. Ces deux résultats sont donc inférieurs à ceux trouvés chez les femmes normales enceintes au 8^e-9^e mois et, qui plus est, ils se situent dans les limites inférieures trouvées chez les femmes normales en dehors de la gravidité. Cette constatation rejoint celle de GRAY [169] pour qui l'excrétion des glucocorticoïdes n'est pas quantitativement différente pendant la grossesse chez la femme saine et chez la femme diabétique.

II) Corticoïdes plasmatiques:

L'augmentation des corticoïdes plasmatiques pendant la grossesse se poursuit surtout à partir du 6^e mois et peut atteindre des valeurs élevées, suivie d'une chute brutale juste après l'accouchement, parfois même quelques jours après celui-ci (HOET) [173]; ces chiffres élevés ont fait comparer la **grossesse** à un « **cushing physiologique** ».

BUSH a même trouvé des chiffres identiques dans les deux cas [158]:

grossesse au 8^e mois: 17 OH-CS plasmatiques: 13,4 microgr. %.

cushing typique dans un cas: 11 microgr. %

dans 2 autres cas: 20 à 24 microgr. %

a) Si nous envisageons les taux obtenus par la méthode de SAMUELS et NELSON pour les 17 OH-CS plasmatiques, nous trouvons d'abord comme taux normaux chez **les femmes non-enceintes**:

KELLEY: 13 microgrammes % [178].

GEMZELL: 6,6 microgrammes % [167].

GOLD: 16 microgrammes % [168].

En ce qui nous concerne, la moyenne obtenue est de 10 microgr. %. Quant à la valeur de la **demi-vie d'hydrocortisone**, elle est de 112 minutes, chiffre confirmée par MIGEON.

b) **Chez la femme enceinte**, la sécrétion cortico-surrénalienne **augmente progressivement**, ainsi que le prouvent les taux trouvés par GEMZELL [167]:

Femme saine non enceinte: 6,6 microgr. % en moyenne
Grossesse à 3 mois: 10 microgrammes % en moyenne
Grossesse à 4 mois: 14 microgrammes % en moyenne
Grossesse à 7 mois: 20 microgrammes % en moyenne
Grossesse à 8 mois: 24 microgrammes % en moyenne

Pour BIRKE [150], le taux moyen chez une femme saine calculé à partir de 21 femmes en bonne santé à 9 heures du matin était de $6,6 \pm 0,95$;

à la 8^e semaine de grossesse, taux moyen plasmatique: 11

à la 32^e semaine de grossesse, taux moyen plasmatique: 21,5 et, entre les deux, il trouvait une notable diminution, d'où une courbe à deux bosses « en dos de chameau », semblable à celle décrite pour l'élimination urinaire des stéroïdes.

Il existe donc une relation entre le taux de ces 17 OH-CS et le temps de la grossesse, en mois ou semaines; ce taux peut atteindre **4 fois le chiffre normal** au dernier trimestre.

Mais les chiffres les plus intéressants sont ceux trouvés en fin de grossesse et que l'on peut résumer dans le tableau comparatif ci-joint indiquant parfois des augmentations considérables:

Auteurs	Réf.	Période de la grossesse	Microgramme (en moyenne)	Retour à la normale
Gold	168	Pendant le dernier trimestre.	22 à 52.	8 jours.
Bayliss	145	Au cours du 9 ^e mois.	24.	8 jours.
Robinson	201	Au cours du 9 ^e mois.	$33 \pm 1,4$.	6-8 semaines.
Gemzell	167	Au cours du 9 ^e mois.	24.	6 jours.
McKay	180	Au cours du 9 ^e mois.	34,6 (25,6 à 47,5).	
		Au cours du travail.	80,3 (36,8 à 115).	
Kawahara	177	Pendant le 3 ^e trimestre.	15,1 (11,2 à 23,2).	
Seeman	203	Pendant la dernière semaine.	52,5 (35 à 80).	
Varangot	209	Pendant le dernier trimestre.	28,6.	6 jours.
Birke	150	A la 32 ^e semaine.	21,5.	4 semaines, $4,9 \pm 2,1$.
Asseli	144	Ne cite pas de chiffre.		
May Cohen.....	161	Ne cite pas de chiffre.		

Par comparaison, nous avons trouvé:

Observation 1:

à 4 mois 17 OH-CS: 29,5 microgrammes %

à 6 mois 17 OH-CS: 53 microgrammes %

à 8 mois 17 OH-CS: 42,6 microgrammes %

Observation 2:

à 6 mois	17 OH-CS: 13,2 microgrammes %
à 7 mois	17° OH-CS: 53,5 microgrammes %
à 8 mois 1/2	17 OH-CS: 17 microgrammes %

c) En ce qui concerne **la demi-vie d'hydrocortisone**, nous avons relevé les valeurs suivantes:

a) chez l'adulte normal:

d'après SAYERS, EIK-NES et NELSON: 90 minutes en moyenne

d'après MIGEON [183]: 80 minutes en moyenne

b) chez la femme enceinte:

pour MIGEON: 140 minutes en moyenne lors de l'accouchement (valeurs extrêmes de 100 à 180 minutes)

nous avons trouvé normalement: 112 minutes en moyenne dans l'observation N° 1, 214 minutes au 4^e mois de grossesse dans l'observation N° 2, 171 minutes au 6^e mois de grossesse

III) Interprétation:

Ainsi, dans la grossesse normale, **l'hypercorticisme apparaît comme un fait classique et physiologique**. Mais on remarquera que dans nos deux observations de mère diabétique, les taux de 17 OH-CS plasmatiques sont très élevés lors du 6^e mois dans l'observation N° 1, et lors du 7^e mois dans l'observation N° 2: à ce moment-là, ils sont en effet comparables aux chiffres moyens trouvés dans la grossesse normale, soit au cours du dernier trimestre pour GOLD, soit au cours de la dernière semaine pour SEEMAN, comme si chez nos deux malades diabétiques, l'hypercorticisme survenait plus rapidement et plus fortement que chez les femmes enceintes normales.

Par contre, dans les **urines**, nous avons vu que les taux d'excrétion de nos deux malades étaient largement **en-dessous** de ceux des femmes enceintes normales, voire même semblables à ceux des femmes non gravides. Dans l'observation N° 2, les taux sont un peu inférieurs à ceux de la femme en-dehors de la grossesse.

1° Existe-t-il une explication à cet hypercorticisme accentué, s'accompagnant d'une diminution de l'excrétion urinaire des corticoïdes chez ces deux femmes diabétiques ?

— Il faut tout d'abord éliminer l'**origine fœtale possible** de ces corticoïdes: on peut penser en effet que l'élévation des 17 OH-CS plasmatiques est due au passage des corticoïdes fœtaux du cordon dans le sang maternel. Nous verrons plus loin que cette hypothèse peut être éliminée.

2° Quelle est donc l'explication du taux élevé des corticoïdes pendant la grossesse normale ou diabétique ?

La réponse est fournie par l'**étude de la demi-vie d'hydrocortisone**.

Dans nos deux observations, le test à l'ACTH montre une forte augmentation des 17 OH-CS pendant plusieurs heures avec un maximum à la 4^e heure et des taux encore fortement élevés à la 6^e heure: les surrénales de ces deux diabétiques répondent donc normalement et ne paraissent pas en état d'épuisement sécrétoire.

— a) dans le cas N° 1, la demi-vie atteint déjà au 4^e mois de grossesse 214 minutes, soit **plus du double de la normale**. Quelle interprétation peut-on déduire de ce fait ?

Le foie d'une femme enceinte est forcément soumis à un surcroît de travail important. On peut admettre qu'il existe alors un ralentissement relatif des fonctions de dégradation et ce, en particulier, dans l'observation N° 1 où il s'agit d'un **ancien syndrome de MAURIAC** ayant présenté un diabète infantile sévère avec hépatomégalie considérable pendant plusieurs années, et qui a dû conserver une perturbation importante de ses fonctions hépatiques. Seules, des ponctions biopsies auraient pu permettre de suivre anatomiquement et microscopiquement l'évolution de cette polycorie infantile [18]. On connaît les lésions hépatiques qui caractérisent celle-ci, ainsi que l'importance sur le plan bio-chimique de certains groupements méthyl pour le déplacement du glycogène et des lipides hépatiques.

L'allongement de la demi-vie traduit dans cette observation **le retard de dégradation hépatique** qui est l'aboutissement du syndrome de MAURIAC, lequel, avec ses éventualités d'acidose sévère ou chronique, peut réaliser un véritable cercle vicieux:

nécessité d'une néoglycogénèse stéroïdienne, augmentation de la sécrétion surrénalienne, ralentissement de la dégradation hépatique, diminution de l'utilisation périphérique du glucose, stimulation de la néoglycogénèse secondaire.

Tous ces phénomènes ont dû se dérouler chez cette jeune femme et l'hypercorticoïdémie a été encore aggravée par la grossesse. A l'hypercorticisme physiologique de la gravidité s'est ajouté l'hypercorticisme pathologique dû à la stéatose hépatique.

Chez elle se sont produites des **altérations du rythme des glycuconjugaisons**, phénomènes comparables à ceux qui ont été démontrés par MIGEON et BERTRAND dans la cirrhose où la vitesse de dégradation des 17 OH-CS est très ralentie [183].

— b) L'observation N° 2 peut paraître moins nette, mais il s'agit d'un diabète gras, tardif, apparu à l'âge adulte, après une longue phase d'état pré-diabétique, et qui s'est trouvé aggravé par la grossesse. La demi-vie qui atteint 174 minutes traduit un allongement du temps de dégradation, signe évident du ralentissement des fonctions hépatiques. Cette femme a d'ailleurs présenté plusieurs épisodes d'acidose alternant avec des incidents hypoglycémiques.

B) AU MOMENT DE L'ACCOUCHEMENT

1° Dans les urines:

La plupart des auteurs signalent qu'il existe en fin de grossesse une élévation des corticoïdes urinaires: élévation dont l'acmé se produira au moment de l'accouchement et sera suivie d'un retour rapide à la normale ou même à des taux en-dessous de la normale. Cependant, GRAY ne trouve pas de différence entre la femme enceinte normale et la femme enceinte diabétique. En ce qui concerne la femme enceinte normale, BIRKE obtient une courbe présentant un sommet élevé juste avant l'accouchement et disparaissant très vite après celui-ci [150].

APPLEBY trouve une moyenne de 17,5 mmg/24 h. lors de l'accouchement et de 9,4 dans le post-partum.

LELONG et JAYLE [181], utilisant la méthode de PORTER et SILBER modifiée par REDDY, trouvent les chiffres suivants pour les corticoïdes urinaires:

1 heure après l'accouchement:	11,1 ‰
1 ^{er} -2 ^e jour après	: 13,6 ‰
matin du 4 ^e jour	: 6,2 ‰
4 ^e , 5 ^e jour	: 12 ‰

Dans l'observation N° 1, nous avons trouvé un chiffre peu élevé jusqu'à la veille de l'accouchement: 6,48 mmg/24 h., mais avec une élévation le jour de l'accouchement (césarienne) à 13,10 mmg/24 h., suivie d'une diminution à 7,9 mmg/24 h. au 3^e jour. Enfin, au 7^e jour, chiffre très abaissé de 1,48 par 24 heures.

En somme, ces résultats sont comparables à ceux classiquement décrits. Par contre, dans l'observation N° 2, nous avons obtenu 3,18 mmg/24 h. la veille de l'accouchement, ce qui, par rapport aux moyennes du laboratoire, représente un taux normal et rejoint les constatations de GRAY.

2° Taux plasmatiques:

Les corticoïdes plasmatiques atteignent leur maximum au moment de l'accouchement et redeviendront normaux après un laps de temps variable, avec les auteurs, de 6 jours à 8 semaines. Le travail produira une exagération de ce maximum, ce qui semble correspondre au stress obstétrical.

KAWAHARA [177] trouve les moyennes suivantes au moment de l'accouchement: $24,2 \pm 17,9$ microgr. %, avec **très peu de différence entre primipare et multipare.** .

VARANGOT [209] signale une corticoïdémie **plus élevée chez la primipare** que chez la multipare au moment de la ligature du cordon:

94,8 $\pm$ 11,8	chez la primipare
75,3 $\pm$ 7,38	chez la multipare

Le retour à la normale a lieu en 8 jours.

Mc KAY [180] a spécialement étudié les **différentes périodes du travail:**

avant le début du travail: 34,6 microgr. %

première période de travail: 50,6

deuxième période de travail: 80,3

à l'accouchement: de 34,7 à 173

retour à la normale en plus de 4 jours.

Pour MIGEON [187], dans le cas d'accouchement par les voies naturelles, on trouve toujours plus de 40 microgr. %, mais les chiffres sont moins élevés en cas de césarienne où l'on trouve moins de 40 microgr. %. Ces constatations peuvent se comparer à notre observation N° 1:

veille de l'accouchement: 42,6 microgr. %

jour de l'accouchement: 69,5 microgr. % (contre 53,6 microgr. %, moyenne établie à partir de 10 cas normaux au moment de l'accouchement)

lendemain de la césarienne: 34,5 microgr. % (soit la moitié du chiffre de la veille).

Le retour à la normale s'est fait en plus de 10 jours: 24,3 au 10^e jour, alors que la normale trouvée par le laboratoire est autour de 17.

Les résultats de cette observation sont d'autant plus élevés que le stress obstétrical n'a pu jouer puisqu'il y a eu césarienne. Néanmoins, nos chiffres restent dans les normes citées à cette période par les différents auteurs chez la femme enceinte normale. On retrouve les mêmes taux chez les patients en état de stress par intervention chirurgicale ou choc traumatique, ce qui fait dire à GEMZELL [167] que la grossesse et l'accouchement pouvaient être envisagés comme une forme de stress aboutissant à une stimulation du cortex.

Par contre, dans notre observation N° 2, où l'accouchement a eu lieu normalement après déclenchement par bougie, les dosages demeurent remarquablement bas: 17 la veille de l'accouchement; 8,6, deux jours plus tard. Nous avons vu qu'il s'agissait là d'un diabète moins ancien, moins grave, où le foie avait pu conserver ses possibilités de dégradation, mais, étant donnée la faible élimination des corticoïdes urinaires, on peut se demander si les faibles dosages trouvés ne sont pas dus aux fortes doses d'Insuline prescrites.

C) CHEZ LE NOUVEAU-NE

1. Taux plasmatiques :

KLEIN [179] a établi chez 23 nouveaux-nés normaux la moyenne des taux de corticoïdes du sang du cordon. Cette moyenne se situe autour de 16,0 microgr. %, mais, en réalité, si l'on suit ces nouveaux-nés d'heure en heure, on trouve à la naissance des taux très bas ou nuls qui vont s'accroître peu à peu :

A la 4 ^e heure de vie :	0	microgr. % de 17 OH-CS
A la 5 ^e heure de vie :	2,5	microgr. % de 17 OH-CS
A la 8 ^e heure de vie :	0	microgr. % de 17 OH-CS
A la 12 ^e heure de vie :	12	microgr. % de 17 OH-CS
A la 22 ^e heure de vie :	1	microgr. % de 17 OH-CS
A la 30 ^e heure de vie :	15,9	microgr. % de 17 OH-CS

En somme, KLEIN trouve des taux très bas qui vont augmenter très progressivement au cours des 30 premières heures. Il remarque que, pendant toute la première semaine, ces nouveaux-nés normaux répondent à l'injection d'ACTH par une chute des éosinophiles beaucoup plus faible que lorsqu'ils sont plus âgés, ce qui le porte à penser que ces enfants sont en état d'insuffisance surrénalienne.

KAWAHARA [177] rapporte que lors de l'accouchement les taux dans le cordon sont en moyenne de 18,9 microgr. %. Mais il note des **différences entre l'artère ombilicale et la veine ombilicale** :

dans l'artère ombilicale :	4,7	microgrammes %
dans la veine ombilicale :	22,7	microgrammes %

En cas de forceps, le taux dans l'artère ombilicale augmente et devient presque égal à celui de la veine, ce qui signifierait que le stress provoqué par le forceps exerce un plus grand effet sur la fonction surrénalienne de l'enfant que sur la mère.

Enfin il rapporte 8 cas de césarienne où les taux de corticoïdes plasmatiques du cordon ne sont plus que de 15,9 microgrammes % en moyenne, au lieu de 18,9.

Pour GOLD [168] entre le 2^e et le 5^e jour, la moyenne est de 0,9 dans le cordon, alors qu'à 3 semaines elle atteint 13 microgrammes comme chez l'adulte, chiffres qui se rapprocheraient de ceux trouvés par KLEIN. Lorsqu'on pratique une injection d'ACTH, on retrouve:

1 heure après: 26 microgrammes %

2 heures après: 45 microgrammes %

GOLD conclut à un hypofonctionnement surrénalien du nouveau-né, la glande fœtale hypophysaire étant freinée par les hormones maternelles.

En réalité, les surrénales fœtales répondent normalement à l'injection d'ACTH.

Pour BERTRAND, GILLES et LORAS [149], contrairement à ce qu'ont dit KLEIN et aussi Jay GOLD, il n'y a **pas d'insuffisance surrénalienne** chez le fœtus à la naissance. Il importe en effet de bien distinguer les chiffres trouvés dans le cordon juste au moment de la naissance et ceux trouvés au cours des premières heures de vie. Ces auteurs, étudiant à la fois les formes libres dosées par la méthode de NELSON et SAMUELS et les formes conjuguées par la technique de MIGEON, ont obtenu les résultats suivants:

- Taux moyens des formes libres chez l'enfant et l'adulte à 9 heures le matin: 16 microgr. % de plasma (de 0 à 28).

- Chez 23 sujets normaux ils trouvent:

 - 17 OH-CS libres: 13,7 microgrammes % (de 0 à 30)

 - 17 OH-CS conjugués: 9,5 microgrammes % (de 0 à 20)

- A la naissance dans le cordon de nouveaux nés de mère normale:

 - 17 OH-CS libres: 22,6 microgrammes %

 - 17 OH-CS conjugués: 4,6 microgrammes %

- Pour la demi-vie d'hydrocortisone (recherchée en utilisant l'hémisuccinate):

 - chez les enfants normaux en moyenne: 90,5 minutes

 - chez les nouveaux-nés en moyenne : 92,5 minutes

Ils constatent que la **surrénale du nouveau-né répond à l'injection d'ACTH** dès les 90 premières minutes de vie et qu'il n'y a **pas d'insuffisance surrénalienne**: les chiffres obtenus pour les formes libres sont plus élevés que normalement au moment de la naissance, mais deviennent plus faibles que chez les enfants témoins entre la 24^e et la 36^e heure, pour redevenir, dès la 48^e heure, comparables à ceux des témoins.

Enfin ils ne relèvent pas d'élévation des formes conjuguées, ni à la naissance, ni à la 24^e heure; cette élévation commence très légèrement à la 48^e heure pour atteindre un taux normal à la 72^e heure et à la 92^e heure. La glycuco-conjugaison hépatique des corticostéroïdes apparaît donc nulle de la 24^e à la 36^e heure, faible de la 48^e à la 60^e heure et normale vers la 72^e ou 92^e heure, et ce par suite de l'immaturité hépatique du nouveau-né à sa naissance.

MIGEON [187] au cours de ses travaux trouve dans le cordon:

en cas d'accouchement par les voies naturelles: plus de 10 microgrammes %

en cas de césarienne: moins de 10 microgrammes %.

Ce même auteur [188] a étudié les taux des 17 OH-CS plasmatiques d'enfants nés par césarienne mais répartis en deux groupes:

un groupe témoin né de mère non diabétique et un groupe né de mère diabétique.

Dans les deux groupes, les taux de 17 OH-CS étaient égaux ou inférieurs à 10 microgrammes %. Pour MIGEON, les taux des 17 OH-CS cordonnaux des nouveaux-nés de mère diabétique sont similaires à ceux des nouveaux-nés de mère normale, fait qui ne paraît pas étayer l'idée que le rejeton de mère diabétique ait subi un état d'hypercorticisme pendant sa vie in-utero; toutefois, ses mesures n'ont été faites qu'au moment même de l'accouchement, ce qui n'élimine pas la possibilité de taux élevés au cours de la grossesse.

Malgré cette contradiction apportée par MIGEON, un autre problème doit à présent être envisagé, à savoir: **l'origine fœtale possible de l'hypercorticisme maternel** par passage des corticoïdes du cordon dans le sang de la mère [185].

MIGEON a démontré que si l'on administre des stéroïdes radio-actifs à une femme enceinte, ils peuvent franchir la barrière placentaire et être retrouvés dans le sang du cordon ; mais, au cours de ces mêmes expériences, il s'est rendu compte que les corticoïdes détectés dans le sang du cordon étaient principalement d'origine maternelle. Le rapport entre la radio-activité maternelle et la radio-activité cordonnale était du même ordre que celui obtenu pour les corticoïdes plasmatiques :

Les **glandes surrénales du fœtus n'auraient donc aucun rôle** dans l'élévation des 17 OH-CS plasmatiques de la mère [187].

Ce dernier fait est confirmé par NICHOLS (1958) [190] : la glande surrénale du fœtus comporte deux zones :

- une zone externe sous-capsulaire à l'origine du cortex définitif ;
- une zone interne beaucoup plus épaisse qui entre immédiatement en involution : c'est la **zone fœtale** qui n'existe que chez les primates et chez l'homme.

Cette zone fœtale peut-elle produire des 17 OH-CS ?

NICHOLS a réalisé dans 5 cas d'enfants anencéphaliques nés à terme des dosages des 17 OH-CS dans le sang de la mère et dans le sang du cordon. Les concentrations en 17 OH-CS sont les mêmes que dans les cas d'enfants normaux et les taux dans le cordon sont d'environ 1/2 à 1/5 des taux correspondants chez la mère. **L'anencéphale n'ayant pas de zone fœtale dans ses surrénales**, on peut en conclure que les 17 OH-CS dosés chez l'enfant normal sont dus essentiellement au passage des stéroïdes maternels dans son sang, constatation qui paraîtrait confirmée par les chiffres très peu élevés de 17 OH-CS plasmatiques notés au cours des premiers jours de la vie (KLEIN, PAPADOS et FORTUNATO) [179].

PHILIP [194] a d'ailleurs démontré que les corticoïdes urinaires des nouveaux-nés ne sont élevés que dans les premiers jours de vie et qu'ils diminuent très rapidement, ce qui plaide en faveur de leur origine maternelle.

Personnellement nous avons trouvé :

● Dans l'observation N° 1 : 27,6 microgrammes % (méthode de SAMUELS et NELSON), alors que par la même méthode nos chiffres moyens normaux sont de 19,84 microgrammes, les

limites extrêmes relevées allant de 5 à 25 microgrammes %. On a donc ici un résultat particulièrement élevé, d'autant plus qu'en cas de césarienne, le stress obstétrical étant supprimé, les taux sont habituellement moins élevés, ainsi que l'ont vérifié KAWAHARA et MIGEON.

• Dans l'observation N° 2: 3 microgrammes %, ce qui paraît être un chiffre normal pour le laboratoire, ou légèrement augmenté par rapport aux chiffres de KLEIN ou de GOLD.

2. Dans les urines:

C'est BJORKLUND qui paraît avoir effectué les dosages les plus intéressants, puisqu'il a comparé les taux de corticoïdes urinaires trouvés chez les nouveaux-nés normaux et chez les nouveaux-nés de mères diabétiques. Utilisant la méthode de PORTER et SILBER, il trouve que chez ces derniers, pendant les 48 premières heures, les taux d'excrétion des cortico-stéroïdes urinaires sont 6 fois plus élevés. En particulier, il a étudié 7 cas d'enfants nouveaux-nés de mères diabétiques, mis au monde par césarienne, et qui présentaient des taux considérablement plus élevés pendant les quatre premiers jours de vie que chez 19 enfants nés de mères normales par les voies naturelles [151]:

enfant normal de 1 à 7 jours:

corticoïdes urinaires: 0,80 mmg/24 h.

prématuré de 1 à 7 jours:

corticoïdes urinaires: 0,65 mmg/24 h.

nouveau-né de mère diabétique:

corticoïdes urinaires: 0,78 à 3,03 mmg/24 h.

Par une méthode personnelle, APPLEBY [143], étudiant l'excrétion des 17 OH-CS urinaires, a trouvé, au cours du seul premier jour de vie, des écarts assez importants:

de 0,22 mmg/24 h. (DIURESE, 5 cc) à 1,57 mmg/24 h. (DIURESE, 50 cc).

LELONG et JAYLE (1956), par la méthode de PORTER et SILBER, ont étudié, eux aussi, les 17 OH-CS urinaires [181]:

du 4 ^e au 5 ^e jour:	0,6	mmg/24 h.
du 7 ^e au 8 ^e jour:	1,15	mmg/24 h.
du 12 ^e au 15 ^e jour:	0,95	mmg/24 h.
à 1 mois	: 1,6	mmg/24 h.
à 2 mois	: 2	mmg/24 h.

Dans notre observation N° 1, nous avons obtenu par la méthode de GLEEN et NELSON: 0,22 mmg/24 h. pour une diurèse de 60 cm³.

Dans l'observation N° 2 par la même méthode: 0,28 mmg/24 h. pour une diurèse de 50 cm³.

En somme, compte tenu des différentes méthodes, nous trouvons des taux d'excrétion urinaire qui paraissent normaux comparés avec les chiffres cités par les auteurs. Mais nous remarquons que dans l'observation N° 1, ces chiffres urinaires normaux vont de pair avec un taux élevé de 17 OH-CS plasmatiques chez l'enfant.

D) LIQUIDE AMNIOTIQUE

L'**hydramnios** est classique dans la grossesse diabétique, mais il est moins fréquent depuis l'Insuline. Alors qu'on le rencontrait dans 25 % des cas, on ne le retrouve plus de nos jours que dans les diabètes négligés [220].

Le liquide amniotique chez les mères diabétiques renferme une quantité de **glucose** plus élevée que normalement. PEDERSEN JORGEN par la méthode de HAGEDORN-JENSEN fait état des résultats suivants [222]:

- chez les non-diabétiques, les chiffres oscillent entre 10 et 61 mmg %, soit une moyenne de 32 mmg ;
- chez les diabétiques, le taux oscille entre 23 et 139 mmg %, soit une moyenne de 61 mmg.

En ce qui concerne les **corticoïdes**, les différents auteurs n'en avaient jamais rapporté le dosage et le **premier cas publié** a été fait en 1954 par HOET et OSINSKI [219]. Ce cas est particulièrement intéressant puisqu'il s'agit d'une femme diabétique dont le nouveau-né, mis au monde à 8 mois 1/2, présentait un aspect cushingoïde et une anomalie congénitale des vertèbres cervicales (syndrome de KLIPPEL-FEIL) [174].

Ils ont fait un chromatogramme de l'extrait de 650 cm³ du liquide amniotique recueilli et l'analyse chromatologique a permis de reconnaître des fractions qui correspondent au point de vue de leur position et de leur réaction à la 17 hydroxycorticostérone et à la cortisone: ils ont évalué approximativement à **25 ou 30 microgrammes** le taux des corticoïdes de la totalité de l'extrait, ce qui correspond à une concentration de **4 à 8 microgrammes pour 100 cm³** de liquide amniotique. Leurs résultats se schématisent de la façon suivante:

femme diabétique : corticoïdes amniotiques: 8 micr. %

femme non-diabétique: corticoïdes amniotiques: 0

Par ailleurs, le liquide amniotique étudié par ces auteurs présentait un taux anormalement élevé de **protéines**: 0,7 gr. %.

BAIRD et BUSH [215], par chromatographie avec acétylation, ont dosé l'hydrocortisone et la cortisone contenus dans le liquide amniotique de 10 femmes normales et de 5 diabétiques, ces dernières ayant accouché par césarienne; les moyennes établies sont les suivantes:

— pour l'hydrocortisone:

2,6 $\pm$ 0,32 microgr. % chez la femme normale

2,2 $\pm$ 0,37 microgr. % chez la femme diabétique

— pour la cortisone:

1,3 $\pm$ 0,4 microgr. % chez la femme normale

1,4 $\pm$ 0,19 microgr. % chez la femme diabétique

— soit au total:

17 OH-CS amniotique: 3,9 chez la femme normale

17 OH-CS amniotique: 3,6 chez la femme diabétique

c'est-à-dire des chiffres pratiquement identiques dans l'un et l'autre cas. Mais aucun de leur rejeton de mère diabétique n'avait d'aspect cushingoïde et tous se sont très bien comportés sur le plan clinique. Nous ignorons d'ailleurs le taux des 17 OH-CS plasmatiques des 5 diabétiques étudiées.

Nous nous permettons de faire état ici de résultats obtenus par DICFALLUZZI et non encore publiés: cet auteur aurait trouvé et dosé des quantités relativement importantes de corticoïdes cétogéniques dans le liquide de femmes enceintes diabétiques.

En ce qui nous concerne, nous ne pouvons faire état que des dosages trouvés dans la première observation, soit: 5,3 microgr. % de 17 OH-CS (méthode de SAMUELS et NELSON), alors que les chiffres relevés par nous chez des femmes enceintes normales sont en moyenne inférieurs à 2 microgr. %.

E) LE PLACENTA

En général, le placenta des mères diabétiques est classiquement **volumineux, infarci** par endroits et **très irrégulier**. A lui seul, il fait rechercher le diabète ou l'état diabétique qu'il permet de soupçonner. Il peut atteindre **25 % du poids de l'enfant** au lieu des 17 % habituels (CLAYTON).

L'histologie montre un aspect œdémateux avec des villosités excessivement développées, hypertrophiées, très vascularisées et ne contenant que peu de collagène (KLOSS, 1952) [220].

Pour certains, il y aurait augmentation importante du taux de glycogène par rapport au placenta des femmes normales [217].

Certains auteurs, tels ASSALI [144] et ses collaborateurs, ont pensé que ce placenta pouvait être à l'origine d'une surproduction de corticoïdes, mais, en reconnaissant que celle-ci pouvait également provenir d'une diminution du métabolisme tissulaire des corticoïdes, ce qui a été démontré, comme nous l'avons vu, par MIGEON lors de l'étude de la demi-vie de l'hydrocortisone.

SNOEK [225] rapporte les recherches de W. PEERS et C. PICARD qui ont pu mettre en évidence par chromatographie la présence de cortisone et d'hydrocortisone dans le tissu chorial, mais qui n'ont pu prouver si ces deux substances sont synthétisées dans le tissu chorial lui-même; si elles y sont stockées ou bien si elles y ont simplement diffusé à partir du sang maternel et fœtal.

De son côté BAYLISS [145] rapporte les travaux de JOHN-SON et de DE COURROY: ceux-ci ont montré qu'il n'y a que de faibles quantités de 17 OH-CS dans le placenta et que si l'on compare les 17 OH-CS dans le sang maternel prélevé à la veine du bras et dans les vaisseaux placentaires, on ne met

en évidence aucune différence certaine. L'origine de l'élévation des 17 OH-CS doit être rattachée aux glandes cortico-surréna-liennes maternelles dont on connaît l'augmentation de volume au cours de la grossesse.

PETERSON et ses collaborateurs [224], à la suite de récents travaux, ont insisté sur le **rôle important des œstrogènes pla-centaires**: c'est à partir du 3^e mois de grossesse que le placenta entre en jeu et que sa production en œstrogènes va augmenter de façon continue et progressive. Cette sécrétion d'œstrogènes entraînerait :

- d'une part, une augmentation de volume des surré-nales,
- d'autre part, un accroissement du **taux de transcortine** plasmatique.

Ainsi pourrait s'expliquer d'après ces auteurs :

a) l'augmentation des taux de 17 OH-CS plasmatiques qui, adsorbés sur la transcortine, vont être véhiculés dans le sang sous une forme physiologiquement inactive ;

b) l'allongement de la demi-vie, favorisé par le ralentisse-ment de la dégradation hépatique, le foie étant soumis à un surcroît de travail ;

Formes libres

c) les modifications du rapport ————— dans les

Formes conjuguées

urines sans qu'il y ait toutefois de perturbation du taux moyen d'excrétion des corticoïdes.

BERTRAND et collaborateurs [149], étudiant le passage transplacentaire des 17 OH-CS dans 14 accouchements par voie vaginale, confirment l'existence, entre les 17 OH-CS ma-ternels et fœtaux, d'une barrière placentaire qui intervient aussi bien pour les formes libres (rapports fœto-maternels: 44 %) que pour les formes conjuguées (rapports fœto-mater-nels: 50 %)).

DISCUSSION

Corrélations entre les modifications cliniques et biologiques observées chez l'enfant nouveau-né de mère diabétique et le fonctionnement cortico-surrénalien de la mère.

1. Caractéristiques prédominantes des nouveaux-nés de mères diabétiques selon les différents auteurs :

Si nous reprenons les caractéristiques des nouveaux-nés issus de mères diabétiques notées par les différents auteurs, trois surtout retiennent l'attention :

a) Un aspect clinique classique qualifié de « cushingoïde » :

Certes, on ne retrouve pas chez ces enfants tous les signes cliniques de la maladie de Cushing, mais la macrosomie, l'obésité tronculaire, le ventre volumineux, l'infiltration tégumentaire, le faciès rougeaud, acnéique, pléthorique et lunaire, réalisant à son maximum le « tomato face », les petits yeux rétrécis en amande, constituent un tableau d'ensemble faisant évoquer spontanément le Cushing.

b) Les troubles ioniques constitués essentiellement par l'hypokaliémie :

En effet, les variations de la glycémie ne semblent pas devoir être retenues, si tant est qu'elles existent réellement, puisque les mêmes variations se retrouvent chez le nouveau-né issu de mère normale.

Par contre, l'hypokaliémie, constatée par les ionogrammes, est facilement et précocement décelée grâce aux **altérations électriques du cœur** qu'elle entraîne, sans qu'il y ait toutefois apparition obligatoire de troubles cliniques généraux ou fonctionnels. C'est un domaine dans lequel BJORKLUND a particulièrement insisté et que PAGE et SURAWICZ ont confirmé.

c) **Les modifications des petits vaisseaux de la conjonctive bulbaire** étudiées par DITZEL et dont il faut souligner la réversibilité parfois très rapide (de quelques semaines à quelques heures).

Après élimination de multiples hypothèses, ces faits caractéristiques ont été mis par un grand nombre d'auteurs sur le compte de perturbations cortico-surrénaliennes à type d'hypercorticisme. Mais les études sur ce sujet sont demeurées parcellaires et il ne semble pas que des dosages systématiques des corticoïdes aient été entrepris parallèlement à l'étude des troubles de ce nouveau-né de mère diabétique et à l'ancienneté du diabète de la mère.

2. Ce que nous apportons :

Bien que ne disposant que de deux cas cliniques, nos observations paraissent être les premières à rapporter en même temps, et les faits cliniques concernant la mère diabétique ainsi que son nouveau-né, et les dosages des corticoïdes maternels pendant la grossesse, dans le liquide amniotique et chez l'enfant.

a) Dans l'observation N° 1 :

Il s'agit d'un gros enfant d'allure nettement cushingoïde et chez lequel on retrouve tout ensemble :

la macrosomie,

l'hypokaliémie,

des modifications typiques des petits vaisseaux de la conjonctive bulbaire,

mais, de plus, des 17 OH-CS plasmatiques très augmentés (27,6 microgrammes % au lieu de 17 % en moyenne chez l'enfant de cet âge).

Dès sa naissance, cet enfant a présenté des symptômes cliniques alarmants qui ont nécessité une thérapeutique d'urgence à la suite de laquelle les troubles se sont amendés.

La mère, diabétique depuis 18 ans, ayant présenté un syndrome de MAURIAC, avait eu pendant sa grossesse et au moment de l'accouchement, des taux fortement élevés de 17 OH-CS qu'on a également **retrouvés dans le liquide amniotique.**

Ce dernier fait n'a été jusqu'ici noté que par HOET, de Louvain (Belgique). L'augmentation des 17 OH-CS lors de l'accouchement est d'autant plus remarquable que l'enfant est né par césarienne.

Ainsi, le milieu ambiant dans lequel s'est développé cet enfant et le sang maternel par lequel il a été « perfusé » pendant plusieurs mois, se caractérisaient l'un et l'autre par une teneur élevée en 17 OH-CS. L'aspect clinique anormal et les incidents à la naissance paraissent en conséquence imputables à l'hypercorticisme maternel. L'enfant s'est promptement amélioré, grâce aux soins, et offrait un aspect normal au 7^e jour, la naissance ayant mis fin à cette « perfusion » de corticoïdes.

Cet hypercorticisme maternel (seul en cause, puisque les glandes fœtales, ainsi que nous l'avons vu, ne peuvent être impliquées dans cette production d'hormones surrénaliennes), trouve son étiologie dans une atteinte hépatique profonde, que reflète l'allongement de la demi-vie d'hydrocortisone, et provoquée à l'origine par un diabète infantile sévère, mal équilibré, ayant réalisé un syndrome de MAURIAC.

Tout semble se passer comme si ce nouveau-né inondé d'hormones cortico-surrénaliennes réalisait ce qui se produit chez l'animal lors de l'injection d'ACTH ou d'hormone surrénalienne en vue de la réalisation d'un diabète stéroïdien expérimental.

b) Dans l'observation N° 2:

L'enfant paraissait cliniquement normal à la naissance, et le seul élément noté était un faciès rouge et bouffi pseudo-cushingoïde, mais beaucoup moins accentué que chez le premier enfant. Par ailleurs, signes modérés d'hypokaliémie à l'électrocardiogramme; mais on découvrait des modifications très accusées des petits vaisseaux de la conjonctive; ces modifications vasculaires ont continué à s'accroître pendant plus de trois semaines avant de commencer à régresser (lésions moins importantes que chez le premier enfant). Le taux des 17 OH-CS cordonnaux était normal à la naissance.

Cependant, on avait relevé chez la mère, vers le 7^e mois, une élévation des corticoïdes plasmatiques avec un allonge-

ment de la demi-vie d'hydrocortisone à 171 minutes (au lieu de 214 dans la première observation, la normale étant en moyenne de 112 minutes).

Ce deuxième enfant a donc été, lui aussi, soumis à un **hypercorticisme maternel pendant plusieurs mois**, mais cet hypercorticisme a été moins important et d'une durée moindre que dans le premier cas, puisque la veille de l'accouchement la mère ne présentait plus que 17 microgrammes % de 17 OH-CS plasmatiques, contre 53,5 % au 7^e mois.

De ces deux observations, il appert qu'il existe un certain rapport entre :

- l'importance du taux des 17 OH-CS dans le sang maternel et **surtout** dans le liquide amniotique et dans le sang du cordon,
- et l'importance de l'aspect cushingoïde de l'enfant.

Dans l'observation N° 1, les taux élevés de corticoïdes chez la mère se sont accompagnés chez l'enfant d'un habitus extérieur typiquement cushingoïde avec troubles cliniques sévères, alors que dans l'observation N° 2, où la mère a présenté une flèche d'hypercorticisme au 7^e mois (donc longtemps avant la naissance), l'enfant s'est révélé pratiquement normal et n'a nécessité aucun soin particulier.

Il n'empêche que, dans les deux cas, on retrouve une hypokaliémie, des troubles électriques et des modifications des petits vaisseaux de la conjonctive.

La différence entrè ces deux enfants s'explique par le fait que la mère du second avait un diabète tardif, et n'avait pas eu le temps de constituer un degré de stéatose hépatique comparable à celui de la première observation.

On peut dire qu'on aura d'autant plus de chances de trouver un aspect cushingoïde accentué chez l'enfant, que les taux des 17 OH-CS de la mère seront plus élevés ; **les taux de l'enfant sont effectivement proportionnels aux taux de la mère**, ainsi que le montre une série de dosages que nous avons réalisés chez des femmes normales et chez leur enfant à la naissance :

17 OH-CS plasmatiques :

(Méthode de SAMUELS et NELSON)

Chez la mère	Dans le cordon
Observation 1 - 104 microgrammes ‰	84 microgrammes ‰
Observation 2 - 42 microgrammes ‰	19 microgrammes ‰
Observation 3 - 49 microgrammes ‰	23 microgrammes ‰
Observation 4 - 65 microgrammes ‰	26 microgrammes ‰
Observation 5 - 66 microgrammes ‰	14 microgrammes ‰
Observation 6 - 29,5 microgrammes ‰	2 microgrammes ‰
Observation 7 - 58,5 microgrammes ‰	23 microgrammes ‰
Observation 8 - 45 microgrammes ‰	13 microgrammes ‰
Observation 9 - 68 microgrammes ‰	15,9 microgrammes ‰
Observation 10 - 37,5 microgrammes ‰	35 microgrammes ‰
Observation 11 - 77 microgrammes ‰	27,5 microgrammes ‰

soit en moyenne :

58,3 microgrammes ‰
ou encore : 53,65 microgrammes ‰

25,6 microgrammes ‰
19,84 microgrammes ‰

si l'on ne tient pas compte de l'obs. N° 1 dont les taux sont augmentés par suite d'un travail très long et difficile.

Ces constatations sont à rapprocher de celles de NICHOLS et des travaux de KLEIN, PAPADOS et FORTUNATO qu'elles confirment [190 - 179].

Ainsi serait-on tenté d'attribuer à l'hypercorticisme de la mère les modifications observées chez son enfant. Ne disposant que de deux observations, nous ne pouvons donner de conclusions plus définitives.

3. L'hypercorticisme est-il réellement en cause dans les modifications observées chez le nouveau-né issu de mère diabétique ?

Il est difficile de faire la preuve d'un lien direct de cause à effet entre l'hypercorticisme et les anomalies de ces enfants. On doit tenir compte, et des coïncidences toujours possibles, et des autres hypothèses.

a) **Hypercorticisme et aspect cushingoïde:**

En ce qui concerne l'aspect cushingoïde, c'est-à-dire la macrosomie, l'infiltration œdémateuse tissulaire, le faciès lunaire, on sait que les effets cliniques identiques sont **réalisables par la cortisone**, soit expérimentalement, soit accidentellement en thérapeutique. La naissance, en mettant fin à l'apport excessif des corticoïdes, entraîne la disparition rapide et spontanée des différents symptômes. Certains ont même proposé d'ajouter au traitement des enfants prématurés de faibles doses de corticoïdes afin de leur éviter les accidents d'un sevrage trop brutal en hormones cortico-surréaliennes [29].

Cet hypercorticisme expliquerait la fréquence des malformations découvertes chez ces nouveaux-nés. Sur le plan anatomo-pathologique, les modifications les plus fréquentes sont: l'augmentation du nombre de cellules basophiles du lobe antérieur de l'hypophyse (ce qui aboutit fréquemment à la constitution d'un adénome) et une augmentation du nombre et de la taille des îlots de LANGERHANS [216]; ces faits seraient la conséquence, d'une part, du freinage hypophysaire entretenu par l'hypercorticisme, et, d'autre part, de l'effet hyperglycémiant des corticoïdes qui entraînerait une hyper-sécrétion insuliniennne de compensation [75].

Mais il existe aussi des arguments **contre** ce rôle de l'hypercorticisme.

Si HOET, entre autres, a mis l'accent sur le **danger de la corticothérapie chez la femme enceinte** (risque d'avoir des enfants « cushing », ainsi que cet auteur les a le premier qualifiés dans une de ses publications), SLESSOR a constaté que l'administration de cortisone au cours des dernières semaines de grossesse à des femmes présentant une iso-immunisation anti-Rh n'avait aucune influence sur l'aspect de l'enfant à la naissance, alors même que les parturientes présentaient des signes évidents d'hypercorticisme [101]. Le fœtus humain ne semble pas être affecté par les corticoïdes administrés à la mère par suite de maladies évoluant au cours de la gestation (Thèse d'IMBERT) [27].

Cet aspect cushingoïde a été retrouvé à la naissance **en dehors de tout état diabétique**: enfant présentant des signes de pro-cushing avec éosinophilie, érythroblastose, comme chez

le nouveau-né de mère diabétique, mais issu de femme présentant une iso-immunisation anti-Rh et n'ayant reçu aucun traitement corticoïdien [153].

Pour d'autres auteurs, c'est l'**Insulinothérapie au long cours** instituée chez les mères diabétiques qui serait à l'origine des perturbations cliniques décrites, l'Insuline possédant par ailleurs des **effets tératogènes** expliquant les malformations. Mais cet argument n'est pas valable dans le cas d'état pre-diabétique ou de « prediabetic fathers ».

Le problème reste difficile à trancher d'une manière catégorique ; de toute façon, on peut se demander **par quel mécanisme pourraient agir les cortico-stéroïdes ?**

Dans toute grossesse normale, il existe un certain degré d'hypercorticisme, d'ailleurs bien relatif si on le compare aux taux élevés des mères diabétiques. Or, on ne constate pas de signe de la série cushingoïde chez ces enfants issus de mères normales. Ainsi se pose la question de savoir comment les 17 OH-CS, s'ils sont vraiment en cause, pourraient avoir une action sur le fœtus de la mère diabétique.

HOET [218] admet que l'hypercorticisme physiologique de la grossesse banale serait nécessaire pour permettre **le passage des hydrates de carbone à travers le placenta** afin d'apporter au fœtus une quantité suffisante de glucose. Il a étudié chez le rat et chez la souris les effets de la cortisone sur le glycogène placentaire aux différents âges de la grossesse : jusqu'au 19^e jour, en ne dépassant pas la dose de 0,5 mmg par 24 h., on obtient des taux élevés de glycogène placentaire, en particulier au niveau du placenta fœtal ; après le 21^e jour, il n'y a plus d'augmentation du glycogène placentaire, mais la nutrition du fœtus s'améliore d'une façon très sensible. Par contre, si une dose plus importante de cortisone est utilisée, il se produit une réduction du glycogène placentaire, suivie d'avortement ou de mort fœtale in-utero. Ces expériences permettent de comprendre l'innocuité de l'hypercorticisme physiologique et les dangers de l'hypercorticisme pathologique poussé à son maximum ; entre les deux, les degrés modérés d'hypercorticisme pourront produire le syndrome cushingoïde classique chez les nouveaux-nés de mères diabétiques.

MIGEON et collaborateurs [188] n'ont pas réussi au cours de leurs travaux à étayer par des preuves précises l'idée que le nouveau-né de mère diabétique subisse un état d'hypercorticisme pendant sa vie fœtale: pour eux, aucune corrélation ne peut être établie entre les signes cliniques, les taux de glucose et les taux de 17 OH-CS; mais ils reconnaissent que leurs mesures n'ont été faites qu'au moment de l'accouchement et qu'on ne peut éliminer la possibilité de taux élevés pendant la grossesse, et, par ailleurs, ils n'ont pas séparé leurs diabétiques en plusieurs groupes d'après la gravité et l'ancienneté du diabète.

b) **Hypercorticisme et hypokaliémie:**

Si la cortisone peut provoquer une rétention sodique avec œdème, augmentation de poids, dyspnée, voire œdème pulmonaire et même insuffisance ventriculaire gauche, elle peut, par le jeu de balance habituel des électrolites, provoquer un « **diabète potassique** » entraînant des **modifications des tracés électriques du cœur** qui disparaîtront avec la prise de chlorure de potassium.

SIMPSON [100] au cours d'études sur le diabète stéroïdien rapporte des cas d'**arythmie cardiaque par hypokaliémie**: celle-ci ayant été corrigée et les injections d'ACTH arrêtées, il obtint une amélioration rapide du diabète stéroïdien et la disparition des troubles du rythme.

Par l'étude du métabolisme des électrolites, **à l'aide de radio-isotopes** [84] on a pu vérifier que les corticostéroïdes, en augmentant le catabolisme cellulaire, accroissent la déperdition urinaire de potassium et que les diabétiques, surtout les diabétiques insuffisamment traités, pouvaient présenter une réduction de la masse de potassium échangeable.

Hypercorticisme et hypokaliémie nous semblent donc bien liés l'un à l'autre.

c) **Hypercorticisme et petits vaisseaux de la conjonctive:**

On rattache les modifications des petits vaisseaux de la conjonctive à l'influence des cortico-stéroïdes **par analogie avec les lésions vasculaires observées dans le diabète déclaré**, en particulier au niveau des vaisseaux rétinien, lésions qui paraissent directement sous l'influence de la cortisone et de la corticotrophine [131].

Mais, en ce qui concerne les petits vaisseaux de la conjonctive bulbaire, leur relation directe avec l'hypercorticisme n'est pas rigoureusement établie. Malgré leur aspect clinique dissemblable qu'explique la différence des taux des 17 OH-CS chez la mère, nos deux enfants présentaient l'un et l'autre d'importantes modifications des petits vaisseaux de la conjonctive qui disparurent au bout de trois semaines. Des modifications identiques mais fort accentuées existaient aussi chez la mère du second enfant, alors que celle-ci n'avait pas présenté un hypercorticisme accentué lors de l'accouchement, mais au 7^e mois de sa grossesse.

DITZEL qui, le premier, a étudié les modifications de ces petits vaisseaux et les avait rattachées à l'augmentation des 17 OH-CS plasmatiques, est revenu sur ses conclusions premières [140]: il a observé, en effet, que des perfusions d'ACTH continuées pendant 8 heures consécutives, ne provoquent aucune modification des caractères habituels des vaisseaux conjonctivaux; il en déduit que les modifications des petits vaisseaux ne sont pas sous la dépendance des corticoïdes plasmatiques.

Cette conclusion, à vrai dire, ne paraît pas valable; on peut difficilement mettre en parallèle une perfusion de 8 heures et la perfusion de plusieurs mois à laquelle le fœtus est soumis in-utero.

LESTRADET [137], de son côté, étudiant 100 enfants diabétiques, n'a pu mettre en évidence aucune corrélation directe entre le taux de 17 OH-CS plasmatiques de ces enfants et les aspects capillaires conjonctivaux observés chez eux; il attribue aux **variations de l'équilibre acidobasique du sang** le premier rôle dans les modifications de la taille et du diamètre des petits vaisseaux.

Pour RENOLD, la cause première serait la **variation de la pression partielle de CO₂**. D'autres auteurs, MARTIN en particulier, estiment que les modifications découvertes par DITZEL sont une **conséquence de l'Insulinothérapie**, et constatent qu'on les retrouve également dans des cas de **dysprotéidémie accusée**, ainsi qu'on a pu le décrire chez certaines mères diabétiques.

On voit que l'étiologie de ces lésions des petits vaisseaux paraît discutable. Des **facteurs génétiques** ont été invoqués

par certains auteurs qui s'appuient sur l'existence de modifications conjonctivales chez les frères et sœurs non diabétiques d'un enfant diabétique issu de parents normaux. C'est aussi le cas des « **prediabetic fathers** » : il s'agit d'enfants nés de mères normales et qui présentent des anomalies des petits vaisseaux, le père étant en état de pre-diabète qui se révélera postérieurement à la naissance.

Des facteurs génétiques sont confirmés par des constatations rapportées par LABRAM dans sa thèse [134] : celui-ci a comparé les vaisseaux conjonctivaux des parents et collatéraux non diabétiques de jeunes diabétiques à ceux de groupes témoins normaux.

Il relève :

64,7 % d'anomalies des trajets veineux chez les parents contre 43,7 % chez les témoins ;

43,9 % d'anomalies du calibre des veines chez les parents contre 27,5 % chez les témoins ;

11,6 % d'anomalies du calibre des veinules chez les frères et sœurs des jeunes diabétiques contre 0 % chez les témoins.

Ces pourcentages confirment l'importance des facteurs génétiques chez les nouveaux-nés de mères diabétiques.

4. Conduite à tenir

Puisqu'il n'est pas possible, pour le moment du moins, d'asseoir sur des conclusions plus solides les corrélations entre les symptômes cliniques et biologiques des nouveaux-nés de mères diabétiques et l'hypercorticisme de leur mère, il faut donc surtout envisager la conduite à tenir en présence de ces nouveaux-nés.

a) Conduite à tenir théorique :

C'est la **recherche** systématique de tous les facteurs possibles en cause.

Pour cela, il faudrait disposer d'un nombre important de femmes enceintes diabétiques afin de pouvoir établir une **statistique** valable. Ce « matériel humain » devrait être orienté sur des centres hospitaliers, car les divers examens indispensables relèvent de spécialités fort différentes (obstétrique, pédiatrie, ophtalmologie, endocrinologie).

— Chez chacune de ces femmes on ferait un **bilan hormonal** comportant :

- Des dosages des 17 OH-CS pendant la grossesse dans le sang et dans les urines en utilisant toujours la même méthode et en observant les précautions habituelles ; ces dosages portant sur les formes libres et sur les formes conjuguées.
- Une étude de la réactivité surrénale sous perfusion d'ACTH.
- Une étude de la dégradation de l'hydrocortisone.
- Des dosages du prégnandiol, des glycuronides totaux et une étude du coefficient œstrogénique.
- Un dosage des 17 OH-CS dans le liquide amniotique.

— Chez les enfants :

- Un Ionogrammes dès la naissance.
- Des électrocardiogrammes trois fois par jour.
- Des dosages des 17 OH-CS plasmatiques et urinaires.
- Une étude des petits vaisseaux de la conjonctive.

— Enfin, il serait très intéressant de revoir ces femmes et ces enfants plusieurs mois après l'accouchement pour leur refaire de nouveaux bilans.

En fait, il est très difficile de réaliser un bilan aussi complet qui demande de la part des malades une très grande compréhension et des hospitalisations répétées.

b) **Sur un plan plus pratique**, quelle sera la **conduite à tenir et la thérapeutique à instituer en présence d'un nouveau-né de mère diabétique ?**

1° Tout d'abord une **thérapeutique préventive** qui commence avant l'accouchement :

- Diabète bien équilibré chez la mère.
- Régime élargi.
- Persistance d'une certaine marge de sécurité au point de vue glycémique et glycosurique.

2° **Arrêt de l'Insuline chez la mère** le matin de la césarienne ou le jour de l'accouchement.

3° Dès la naissance:

- **Aspiration** des voies aériennes supérieures.
- **Lavage d'estomac** pour éliminer le liquide amniotique ingéré.

4° Enfant mis en **couveuse** pendant 10 jours, car il doit être considéré comme un prématuré: degré de l'humidité élevé pour éviter le syndrome de la membrane hyaline et oxygène ne dépassant pas 30 %.

5° Diète pendant 36 à 48 heures: ni boisson, ni alimentation. Dans les cas extrêmement rares d'hypoglycémie: un peu d'eau sucrée.

6° Surveiller l'enfant jour et nuit, prêt à **dépister les premiers troubles cardiaques ou respiratoires**. Si l'enfant est mou ou très endormi, on lui fera de la caféine ou du camphre par voie sous-cutanée, 1/2 ctgr/kg 1 à 2 fois par jour.

En cas d'accidents cardiaques ou de cyanose, faire un **électrocardiogramme** immédiatement pour dépister la baisse du potassium. Si l'on trouve une **hypokaliémie**, faire prendre par voie orale, si possible, 3 à 4 meq/kg par kilo de poids corporel de sel de potassium et faire un **ionogramme** de contrôle.

7° En cas d'**insuffisance cardiaque**: digitalisation prudente et à condition que la kaliémie soit normale ou corrigée: 0,06 mmg par kilo de poids comme dose de saturation en 24-36 heures.

CONCLUSIONS

L'élévation des 17 OH-CS plasmatiques au cours de la grossesse des diabétiques ne peut permettre de conclure de façon systématique à l'influence de l'hypercorticisme maternel sur l'aspect de leur enfant et sur les différentes particularités cliniques et biologiques observées. En effet, cette élévation des 17 OH-CS est due le plus souvent à un ralentissement de la dégradation de l'hydrocortisone et, si les corticoïdes sont élevés, ils sont pour leur plus grande partie liés à la Transcortine et ainsi physiologiquement inactifs.

Par contre, leur élévation dans le sang du cordon et leur présence dans le liquide amniotique conservent une grande valeur. Mais il faudrait une étude systématique et prolongée pour se rendre compte si, parmi les enfants nés de mère diabétique, ceux présentant un taux de corticoïdes cordonnaux anormalement élevés à la naissance (avec présence de corticoïdes dans le liquide amniotique) ont des manifestations cliniques et biologiques plus intenses que les autres. C'est un fait que notre première observation nous avait paru mettre en lumière: 17 OH-CS élevés chez la mère pendant toute la grossesse, taux cordonnaux augmentés, présence de corticoïdes dans le liquide amniotique, signes cliniques et biologiques accusés chez l'enfant; l'observation N°2 apportant la démonstration inverse: à des taux modérés de 17 OH-CS chez la mère et chez l'enfant correspond un tableau clinique et biologique pratiquement normal.

Enfin, si cette théorie s'avérait confirmée par d'autres observations, les modifications des petits vaisseaux de la conjonctive pourraient devenir un signe clinique important: un simple examen ophtalmologique permettant de les dépister.

Quoiqu'il en soit, en attendant le résultat des recherches entreprises dans ce domaine, la conduite à tenir en présence d'un nouveau-né de mère diabétique doit être simple mais systématique afin de diminuer le pourcentage encore beaucoup trop élevé des pertes fœtales chez les mères diabétiques.

Le Doyen,
H. HERMANN.

Le Président de la Thèse,
BERNHEIM.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 21 Octobre 1960.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

Le sujet de ce travail faisant appel à des spécialités diverses, il a été nécessaire de consulter des publications en rapport avec des sujets très différents. Chacun d'eux était suivi d'une bibliographie plus ou moins abondante que nous ne pouvons citer ici. Nous nous contenterons de rapporter les références essentielles de la manière suivante :

- I - Généralités - Diabète et grossesse
- II - Le nouveau-né de mère diabétique
- III - L'électrocardiogramme du nouveau-né de mère diabétique
- IV - Sur les petits vaisseaux de la conjonctive
- V - A propos des 17 OH-CS
- VI - Placenta et liquide amniotique

I. — GENERALITES

- 1 ASSISES DE MEDECINE. — Diabète et grossesse, 14^e année, N° 5, p. 274, septembre 1956.
- 2 BASTENIÉ P. et collaborateurs. — Corticosurrénale et diabète humain. Masson édit., Paris, 1956.
- 3 BAUMGARTNER M.-U. — Complications tardives et causes de décès dans le diabète sucré ayant débuté dans l'enfance. Praxis, t. 47, N° 25, p. 595, 19 juin 1958.
- 4 BERNHEIM P., FRANÇOIS R., LAMY J. — A propos du syndrome de Mauriac. Lyon Médical, N° 41, p. 297-305, 10 octobre 1954.

- 5 BEASER Samuel B. — Diabetes mellitus. *New England J. Med.* 251 : 698-705 oct. 21, 1954 - 251 : 737-43, oct. 28, 1954.
- 6 BECKER B., MAENGWYN-DAVIES Gertrude D., ROSEN D., FRIEDENWALD J.-S. and WINTER F.-C. — The adrenal cortex and B vitamins in diabetic retinopathy. *Diabetes*, vol. 3, N° 3, May-June 1954, p. 175-187.
- 7 BORTH R., DE WATTEVILLE H. — Titrage des hormones en obstétrique et en gynécologie. *Vitamines et hormones* 10, 141-181, 1952.
- 8 BRASSEUR L., DE MEYER R. — La grossesse pré-diabétique. *Le Diabète*, N° 5, p. 151-155, septembre 1955.
- 9 BRENNAN C.-F., MALONE R.-G.-S., WEAVER J.-A. — La nécrose de l'hypophyse dans le diabète sucré. *The Lancet*, N° 6932, p. 12-16, 7 juillet 1956.
- 10 COLWELL Arthur R. Sr., ALPERT L.-K., BECKER B., KENDALL F.-E., LECOMPTE P.-M. — Vascular disease. *Diabetes*, vol. 6, N° 2, p. 180-186, March-April 1957.
- 11 COSTA (de) E.-J., ABELMAN M.-A. — Cortisone et grossesse. *Am. J. Obst. Gyn.*, 64, N° 4, p. 746-767, octobre 1952.
- 12 COURRIER R. — Endocrinologie de la gestation. Masson édit., Paris, 1951.
- 13 DARNAUD Ch. — Le foie des hépatiques. *Sem. Hôp. Paris*, 31^e année, N° 21, p. 1191-1195, 2 avril 1955.
- 14 DEBRE R., ROYER P., LESTRADET H., GAUTHIER A. — Mémoires originaux : syndrome de Mauriac. *Arch. Françaises de Pédiatrie*, tome XI, N° 9, 1954.
- 15 DECOURT J. — Les frontières de la maladie de Cushing. *Bull. de l'Acad. Nationale de Méd.*, N° 29 et 30, p. 772-780, 18 nov. 1958.
- 16 DEKABAN Anatole, BAIRD Robert. — The outcome of pregnancy in diabetic women. I. Fetal wastage, mortality and morbidity in the offspring of diabetic and normal control mothers. *The Journal of Pediatrics*, 55, N° 5, p. 563-576, nov. 1959.
- 17 EVANS R.-W., LITTLER T.-R., PEMBERTON H.-S. — Glycogen storage in the liver in diabetes mellitus. *J. Clin. Pathol.*, 8, 110-113, May 1955.
- 18 FRANÇOIS R., JEUNE A. — Sur la polycurie glyco-génique hépatique. *Pédiatrie*, tome XIV, N° 2, p. 185, 1959.

- 19 GONNET Jean et GABRIEL Henri. — Diabète, prédiabète et gravidopuerpéralité. *Journal de Médecine de Lyon*, 37, 886, p. 903-911, décembre 1956.
- 20 GRASSET M., SENEZE J., GAUTHIER R. — Les principaux éléments du pronostic fœtal chez la diabétique gravide. *Sem. Méd.*, N° 40, p. 1164, 20 novembre 1958.
- 21 GRASSET J., SENEZE J., GAUTHIER R. — Les éléments du pronostic fœtal chez la femme enceinte diabétique. *Bull. Gyn. et Obst.*, tome X, N° 3, p. 303, 1958.
- 22 GUENIOT M. — Diabète sucré et grossesse. *Rev. du Praticien*, tome III, N° 7, p. 432-434, 1^{er} mars 1953.
- 23 GUINET G., BETHOUX R., PUTELAT R. — L'influence du diabète sur la gonadotrophinurie chez la femme castrée ou ménopausée. *Le Diabète*, N° 1, janvier-février 1956.
- 24 HANNIS Alfred. — Syndrome de Mauriac, glycogénose et hépatomégalie polycorrique. *La Presse Méd.*, N° 28, p. 339, 8 mai 1948.
- 25 HOBKIRK Ph.-D., ALFHEIM A., BUGGE B.-Sc. — Hydrolysis of estrogen conjugates in diabetic pregnancy urines. *J. Chir. Endocr. et Metab.*, vol. 19, N° 10, p. 1352, oct. 1959.
- 26 HOET J.-P., BRASSEUR L., DE MEYER R. — La signification de la glycosurie de la grossesse. *Bull. de l'Acad. Royale de Méd. de Belgique*, VI^e série, tome 20, N° 5, p. 163-193, 1955.
- 27 IMBERT Gabriel. — Essai de mise au point du traitement par la cortisone de certaines maladies évoluant au cours de la gestation. Thèse, Lyon, 1956.
- 28 JAYLE M.-F. — Biochimie de la grossesse normale et pathologique (Traité de patho. clin. sous la direction de M. POLONOWSKI), Masson édit., Paris, 1945.
- 28 bis JAYLE M.-F. — Détermination des stéroïdes urinaires au cours de la gestation. *Presse Méd.*, 60, N° 18, p. 377-378, 1952.
- 29 JONES George M., GUEST Georges M., HOLCOMB Blair., JACKSON Robert L., PALMER Lester, VIEAUX Jules. — Diabetes and pregnancy. *Diabetes*, vol. 5, N° 4, p. 303-312, July-Aug. 1956.
- 30 KELLY M., WEST. — Comparison of the hyperglycemic effects of gluco-corticoids in human beings. The effect of heredity on responses to glucocorticoids. *Diabetes*, vol. 6, N° 2, March-April 1957.

- 31 LAMY Jacques. — De l'influence du régime libre et de la thérapeutique insuliniennne dirigée sur l'évolution du « Syndrome de Mauriac », dans le diabète infantile. Thèse, Lyon, 1954.
- 32 LANTUEJOUL P., BOULIN R., CHIMENES H. — Diabète et grossesse. Sem. Hôp. Paris, N° 69, p. 3667, 22 novembre 1955.
- 33 Mc KAY Richard V. Jr. — Recent advances in diabetes mellitus. J. Iowa M. Soc., 45, 560-63, nov. 1955.
- 34 MAURIAC Pierre. — Hépatomégalie, nanisme, obésité dans le diabète infantile (pathogénie du syndrome). Presse Méd., N° 61, 14 décembre 1946.
- 35 MAURIAC Pierre. — A propos du traitement du diabète infantile et de sa prophylaxie. Presse Méd., tome 64, N° 63, 1^{er} sept. 1956.
- 36 MARRAZZA P. — Le syndrome de Mauriac dans le cadre de l'infantilisme diabétique. Omnia Medica, 31 : 5-6, p. 394-408, septembre-décembre 1958.
- 37 MIROUZE J. — Le diabète stéroïdien. Sem. Hôp. Paris, N° 86, p. 3430-3439, 22 novembre 1951.
- 38 NIXON W. — Hormone de croissance et grossesse. Ann. Endocrin., 15, N° 15, 20-21, 1954.
- 39 NOACK H. — Hormonelle Regulationen in der Frühschwangerschaft. Leipzig, 1958.
- 40 PIGEAUD H. — Physiologie obstétricale. Masson édit., Paris, 1953.
- 41 PIGEAUD H., BURTHIAULT R., BETHOUX R., CHARRIERE G. — Dosages comparés des œstrogènes, du prégnañdiol et des corticoïdes au cours de dix grossesses normales. Bull. Féd. Soc. Gyn. et Obst., tome 6, N° 4, p. 499, 1954.
- 42 PIGEAUD H., BURTHIAULT R., BETHOUX R. — Le coefficient d'utilisation œstrogénique. Son intérêt au cours des gestations pathologiques. La Presse Médicale, N° 89, p. 1990-1991, décembre 1958.
- 43 PIGEAUD H., BETHOUX R., BURTHIAULT R. — Le coefficient d'utilisation œstrogénique. Gynécologie et Obstétrique, tome 58, N° 2, p. 191, 1959.

- 44 PIGEAUD H., BURTHIAULT R., BETHOUX R., NEUMANN E. — A propos d'une observation de diabète gravidique récidivant avec troubles hormonaux importants. Intérêt tout particulier, en tant qu'élément de pronostic et guide thérapeutique, du « coefficient d'utilisation œstrogénique ». *Gynécologie et Obstétrique*, tome 11, N° 3, p. 292, 1959.
- 45 PLAUCHU M., FRANÇOIS R., LEHMANN M. — Le diabète juvénile. *Rev. Lyon. de Méd.*, p. 73, mars 1953.
- 46 PLOTZ E.-J., DAVIS M.-E., RICKETTS H.-T. — Endocrine studies in pregnant diabetic women. *Diabetes*, 8/1, Jan.-Feb. 1959.
- 47 POLONOVSKI C. — Symposium sur diabète et grossesse. *Ann. Endocrino.*, 15-1, 1, 88, 1954, numéro spécial.
- 48 PRUNIER P. — Diabète et grossesse. *Gazette Médicale de France*, tome 67, N° 13, p. 1545-1554, 10 juillet 1960.
- 49 REIS R.-A. — Le problème de la grossesse chez la diabétique. III^e conférence annuelle du Memorial Aaron Brown, Collège de Médecine de New-York, U.S.A., 1960.
- 50 RIFKIN Harold, SALOMON Samuel, LIEBERMAN Seymour. — Role of the adrenal cortex in Diabetic retinopathy and nephropathy. *Diabetes*, vol. 7, N° 1, Jan.-Feb. 1958.
- 51 SHERMANN J. — Modernos conceitos de endocrinologia IX. Alterações hormonais na gestante diabética. *Etiopatogenia Arquivos Brasileiros de Medicina*, 44, N° 9-10, sept.-oct. 1954.
- 52 SHERMANN J. — Alterações hormonais na gestante diabética. *Etiopatogenia. Revista de Ginecologia e d'Obstetricia*, tome 1, p. 373-384, mai 1956.
- 53 SPRAGUE Randall G. — The effects of adrenalectomy and of hypophysectomy on the degenerative complications of diabetes. *Diabetes*, vol. 3, N° 5, sept.-oct. 1954.
- 54 TRAMONTANO A. — Risultati e considerazioni sulla eliminazione degli steroidi urinari in donne gravide diabetiche e gravide tossemiche. *Revista d'Ostetricia e Ginecologia Pratica*. Milano, 41, N° 2, fév. 1959.
- 55 UHRY P., DUCAS P. — Le diabète infantile et juvénile. Masson édit., Paris, 1955.

- 56 WHITE P. — Diabète et grossesse. *Ann. d'Endocrin.*, 15, N° 1, p. 73-87, 1954.
- 57 WHITE P. — Pregnancy complications diabetes (from *Treatment of diabetes mellitus*), chap. XXVII, 1952.
- 58 WHITE P., GILLESPIE L., SEXTON L. — Use of female sex hormone therapy in pregnant diabetic patients. *American Journal of Obst. and. Gynec.*, 71, N° 1, jan. 1956.

II. — LE NOUVEAU-NE DE MERE DIABETIQUE

- 59 AKERREN Y. — A characteristic physiognomy, resembling that encountered in Cushing syndrome, observed in newborn infants of diabetic mothers. *Acta Paediatrica*, 43, supplément n° 100, 1954.
- 60 AHLVIN Robert C., BAUER Walter C. — Luteinized cysts in ovaries infants born of diabetic mothers. *A. M. A. journal of diseases of children*, 93, N° 2, Febr. 1957.
- 61 BJORKLUND Stig-Ivar. — Children of diabetic mother. *Acta Paediatrica*, vol. 42, N° 6, p. 526, nov. 1953.
- 62 BJORKLUND Stig-Ivar. — Children of diabetic mothers: electrocardiographic studies in the newborn. *Acta Paediatrica (Uppsala)*, 42/6, nov. 1953.
- 63 BLYSTAD W. — Détermination des gaz dans le sang des prématurés. II : Investigations chez les prématurés atteints de dyspnée néonatale précoce (syndrome de la membrane hyaline). *Acta Paediatrica*, 45 : 1, 103-113, janv. 1956.
- 64 CARDELL B.-S. — The infants of diabetic mothers : a morphological study. *J. Obst. and Gyn. Brit. Emp.*, 60 : 834-853, déc. 1953.
- 65 CHOSSON J., SERMENT M., RUF H., FOUQUE J.-P. — A propos de onze observations de grossesse chez les diabétiques. *Gynécologie et Obstétrique*, tome XI, N° 2, p. 154, 1959.
- 66 CORNBLATH M., NICOLOPOULOS D., GANSON A.-F., MARQUETTI E. — Studies of carbohydrate metabolism in the newborn. IV : The effect of glucagon on the capillary blood sugar in infants of diabetic mothers. In preparation (cité par MIGEON).

- 67 DEKABAN Anatole S., MAGEE Kenneth R. — Occurrence of neurologic abnormalities in infants of diabetic mothers. *Neurology*, 8: 193-200, March, 1958.
- 68 DEKABAN Anatole S. — The outcome of pregnancy in diabetic women. II: Analysis of clinical abnormalities and pathologic lesions in offspring of diabetic mothers. *The Journal of Pediatrics*, 55, N°6, p. 767-776, déc. 1959.
- 69 DUNCAN G. — *Diseases of Metabolism*. 4^e édit., p. 904, Pregnancy complicating diabetes. Saunders édit., 1959.
- 70 EDITORIAL. — Infants born of diabetic and prediabetic mothers. *M. Times*, 85: 951-955, 1957.
- 71 EVERLEY Clemmie F., KAY Jacob L., DESMOND Murdina M., DUTTON Robert V. — Transitional disease in infants of diabetic mothers. *Am. Soc. J. Ped.*, mai 1959.
- 72 FRANÇOIS R. — Les enfants nés de mères diabétiques. *Pédiatrie*, tome X, N° 6, p. 623-642, 1955.
- 73 GAUCHAT Robert D. — Problems posed by the newborn infant of a diabetic mother. *J. Iowa M. Soc.*, 43: 416-424, oct. 1953.
- 74 GELLIS S.-S., YUNG HSIA D. — Le nourrisson de mère diabétique. *A.M.A. J. Dis. Childr.*, 97, 1-41, jan. 1959.
- 75 GEYER A., STAEFFEN J. — Cytologie du pancréas endocrine de deux fœtus jumeaux de quatre mois issus de mère diabétique. *Presse Médicale*, 65, N° 46, p. 1079, 8 juin 1957.
- 76 GITTLEMAN I.-F., PINCUS J.-B., SCHMERTZLER E., ANNECCHIARICO F. — Diabetes Mellitus or the prediabetic state in the mother and the neonate. *A. M. A. J. of Diseases of Children*, 98, p. 342-349, sept. 1959.
- 77 HADDAD H.-M., YI-YUNG-HSIA, GELLIS S.-S. — Etudes sur le rythme respiratoire du nouveau-né: son importance dans l'évaluation des troubles respiratoires chez les nourrissons nés de mères diabétiques. *Pediatrics*, 17: 2, p. 204-213, 1956.
- 78 HALLMAN N. — Studies on the blood sugar of newborn children and of the children of diabetic mothers. *Mod. Probl. Paediat. Bibliotheca Paediatrica*, fas. 70, vol. IV, p. 535-540. S. Karger, Basel/New-York, édit., 1959.

- 79 JACKSON W.-P.-V. — The prediabetic syndrome. Large babies and the (pre) diabetic father; prediabetic and (pre) acromegalic women. *J. Chir. Endocrino. and Metab.*, 14: 177-183, Feb. 1954.
- 80 KOMROVER Georges M. — Blood sugar level in babies born of diabetic mothers. *Arch. Dis. Childhood*, 29: 28-33, Feb. 1954.
- 81 LESTRADET H. — Quels sont pour une femme diabétique les risques d'avoir un enfant diabétique ? *Les Nouvelles Thérapeutiques*, octobre 1959.
- 82 LOWREY George H., GRAHAM Bruce D., TSAO M.-U. — Chemical homeostasis in the newborn infants of diabetic mothers. *Pediatrics*, 13: 527-53, June 1954.
- 83 Mc KAY Donald G., BENURSCHKE Kurt, CURTIS George W. — Infants of diabetic mothers: histologic and histochemical observations on the pancreas. *Obst. and Gynec.*, 2: 133-138, August. 1953.
- 84 MILHAUD G., LOIZEAU F., NAGANT DE DEUX CHAISNES C. — Etude du métabolisme des électrolytes chez l'homme à l'aide des radio-isotopes. XXXII^e Congrès Franç. de Méd., Lausanne, 8-10 octobre 1959.
- 85 MILLER H.-C. — The effect of diabetic and prediabetic pregnancies on the foetus and the newborn infant. *J. Pediatr.*, 29, 455, 1946.
- 86 MOREAU R., DEUIL R., HADJISSOTIRIOU G., LAPLANCHE CI. — L'importance de la mortalité et la fréquence des gros enfants chez les diabétiques et les prédiabétiques. *Sem. Hôp. Paris*, p. 651-655, N° 12, 22 février 1955.
- 87 MOREAU R., DEUIL R., HADJISSOTIRIOU G., LAPLANCHE CI. — Les causes de la mortalité fœtale et de l'hypertrophie fœtale chez les diabétiques et les prédiabétiques. *Sem. Hôp. Paris*, p. 656-666, N° 12, 22 février 1955.
- 88 NEWCOMB Sylvia L. — The newborn of diabetic mothers. *Am. J. Obst. and Gyn.*, 71: 74-77, jan. 1956.
- 89 OSLER N., PEDERSEN J. — *Acta Endocrinol.*, 29/3, 458, 1958.
- 90 PEDERSEN Toergen N.-D. — Diabetes and Pregnancy, Blood sugar of Newborn infants. Danish Science Presse Ltd., 1952.
- 91 PEDERSEN Toergen N.-D. — Fetal mortality in diabetic pregnancies. *Diabetes*, vol. 3, N° 3, p. 199-204, May-June 1954.

- 92 PEDERSEN J., BOJSEN B., POULSEN H. — La glycémie des nourrissons nés de mère diabétique. *Acta Endocrinologica*, 1954, vol. 15, p. 35-52, janvier 1954.
- 93 PIGEAUD H., DUPARC J. — Des variations de la glycémie chez les nouveaux-nés de mères diabétiques. *Gyn. et Obst.*, tome X, N° 5, p. 526, 1958.
- 94 RIVIERE M., DUBECQ J.-P., CHOMY P. — *Bull. Féd. Soc. Gyn. et Obst. langue franc.*, tome XI, N° 3, p. 281, 1959.
- 94^{bis} ROSE V. — Les nourrissons de mères diabétiques. Aspects cliniques et anatomopathologiques dans une série de 25 cas. *The Canadian Medical Association Journal*. 82: 6, p. 306-310, 6 février 1960.
- 95 SALVADORI B., GAGNAZZO G., de LEONARDIS A. — Normo-assimilation glucidique maternelle, « Tomato baby », signes de macrosomie et mortalité fœtale. *Minerva Pediatrica*, 12: 6, p. 117, 11 février 1960.
- 96 SARIO (de) P.-N., GAROFALO P. — Recherches sur la fonction cortico-surrénalienne chez le nouveau-né par rapport à la pathologie de la grossesse et de l'accouchement. *Minerva Pediatrica*, 12: 5, p. 101-102, 4 février 1960.
- 97 SEBOUK Serge. — La corticosurrénale du nouveau-né. Etude de l'élimination des stéroïdes urinaires. Thèse de Doctorat, Paris, 1955.
- 98 SHLEVIN Edmund L., PEDOWITZ Paul. — Perinatal infant mortality in the unsuspected diabetic. *Diabetes*, vol. 8, N° 5, sept.-oct. 1959.
- 99 SILVER Henry K. — Butanol extractable iodine values in the offspring of diabetic women. *A.M.A.T. Dis. Chil.*, 96: 144-147, August 1958.
- 100 SIMPSON John R. — Steroid diabetes. *Hurper-Hosp. Bull.*, 15: 43-51, March-April 1957.
- 101 SLESSOR A. — *J. Clin. Endocr.*, 11: 700, 1959.
- 102 STAPLETON T. — Courbe de l'excrétion urinaire des électrolytes chez les nouveaux-nés issus de mères diabétiques. *Archives of diseases of childhood*, 31: 155, p. 42-43, fév. 1956.
- 103 WEILL J.-P., MAZONE (Mlle). — Gros enfants et prédiabète. *Soc. Méd. Strasbourg*, 18 décembre 1954.
- 104 WINTER W.-D. Jr., GELLIS Sydney S. — Pulmonary hyaline membranes in infants of diabetic mothers. *Am. J. Dis. Child.*, 87: 702-707, June 1954.

- 105 WORM M. — Ueber das Blutzuckerverhalten von Neugeborenen diabetischer Mutter. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, vol. 17, N° 12, p. 110-115, déc. 1957.
- 106 ZAPP E. — Contribution à l'embryopathie diabétique. Archiv. für Kinderheilkunde, tome 149, fasc. 3, p. 263-270, 1954.
- 107 ZETTERSTROM R., ARNHOLD R.-G. — Impaired calcium and phosphate homeostasis in newborn infants of diabetic mothers. Acta Paediat., 47: 107-112, March 1958.

III. — L'ELECTROCARDIOGRAMME DU NOUVEAU-NE DE MERE DIABETIQUE

- 108 BJORKLUND S.-I. — Children of diabetic mothers. Electrocardiographic studies in the newborn. Acta Paediatrica, 42: 526-534, 1953.
- 109 KOSS. — Foreign Letters. J. A. M. A., 156: 222, 1954.
- 110 LEPESCHKIN E. — Genesis of the U wave. Circulation, 15: 77-81, 1957.
- 111 PAGE Otto C., GARLAND James, STEPHENS John W., HARE Robert L. — The electrocardiogram in infants of diabetic mothers. The Journal of Pediatrics, vol. 56, N° 1, janv. 1960.
- 112 SURAWICZ B., KEMP R., BELLET S. — Polarity and Amplitude of the U wave of the électrocardiogram in relation to that of the T wave. Circulation, 15: 90-97, 1957.
- 113 ZIGLER R.-F. — Electrocardiographic studies in normal infants and children. Charles C. Thomas, Publisher, Springfield III, 1951.

IV. — SUR LES PETITS VAISSEAUX DE LA CONJONCTIVE

- 114 BERKMAN James. — The morphogeny of the capillary vascular lesions of diabetes. Diabetes, vol. 4, N° 4, p. 265-272, July-August 1955.
- 115 BLOCH E.-H. — The bulbar conjunctiva of man as a site for the microscopic study of the circulation. Anatomical record, 120: 349, 1954.

- 116 BLOCH E.-H. — Microscopic observations of the circulation in bulbar conjunctiva in man in health and disease. Monograph, Erger. Anat. u. Entwicklungsztsch., 34: 1, 1956.
- 117 BRYFOGLE J.-W, BRADLEY R.-F. — The vascular complications of diabetes mellitus. Diabetes, vol. 6, N° 2, p. 159-166, March-April 1957.
- 118 COOK C.-A.-G. — Significant conjunctival anevrysms in diabetes. 17 Concilium Ophtalmologicum 1954, Canada, U.S.A. Acta, vol. 3, 1878-1950, University of Toren Press, 1955.
- 119 DITZEL J. — Morphologic and hemodynamic changes in the smaller blood vessels in diabetes mellitus. New England J. of Med., 250, p. 540, 1954.
- 120 DITZEL J., WHITE Priscilla, DUCKERS Janine. — Changes in the pattern of the smaller blood vessels in the bulbar conjunctiva in children of diabetic mothers. Diabetes, vol. 3, N° 2, p. 99-106, March-April 1954.
- 121 DITZEL J., SAGILD U. — Morphologic and hemodynamic changes in the smaller blood vessels in diabetes mellitus. II: Degenerative and hemodynamic changes in the bulbar conjunctiva of normotensive diabetics. New England J. of Med., 250, p. 587, 1954.
- 122 DITZEL J., SAINT-CLAIR R.-W. — Clinical method of photographing the smaller blood vessels and the circulating blood in the bulbar conjunctiva of human subjects. Circulation, 10, p. 277, 1954.
- 123 DITZEL J. — The nature of the intra vascular erythrocyte aggregation in diseases with particular references to diabetes mellitus. Acta Med. Scandinavia, 152, p. 371, 1955.
- 124 DITZEL J., DUCKERS J. — The bulbar conjunctiva vascular bed in diabetic children. Acta Paediatrica, 46, p. 535, 1957.
- 125 DITZEL J., MOINAT P. — The responses of the smaller blood vessels and the serum proteins in pregnant diabetic subjects. Diabetes, vol. 6, N° 4, p. 307-322, July-August 1957.
- 126 DOWNIE Ewen, MARTIN F.-I.-R. — Vascular disease in juvenile diabetic patients of long duration. Diabetes, vol. 5, N° 5, p. 383-387, sept.-oct. 1959.
- 127 GRAFFLIN A.-L., CORDDRY E.-C. — Studies of peripheral vascular beds in the bulbar conjunctiva. Bull. John Hopkins Hosp., 93, p. 275, 1953.

- 128 HARDERS H. — La microcirculation chez l'homme. *Presse Médicale*, 67, p. 190, 1959.
- 129 HIRSHBERG J.-S., WOO M. — A clinical evaluation of the blood sludge phenomenon. *Am. J. of Med. Science*, 219, p. 538, 1950.
- 130 JANERT H., OLBERT R. — The conjunctival blood vessels in diabetes. *Ber. Dtsche. Ophthal. Ges.*, 59: 355, 1955.
- 131 KINSELL Lawrance W. — Prevention of vascular disease in the diabetic. *Diabetes*, vol. 4, N° 4, p. 298, July-August 1955.
- 132 KNISELY M., BLOCH E., ELIOT Th., WARNER L. — Sludged Blood. *Science*, 106, p. 431, 1947.
- 143 KOSKENOJA M. — Eye findings in children born of diabetic mothers. *Acta Ophthalmologica*, 36: 559-564, 1958.
- 134 LABRAM Claude. — L'examen biomicroscopique des vaisseaux conjonctivaux ; son intérêt en pathologie générale et plus particulièrement au cours du diabète infantile. Thèse, Paris, 1959.
- 135 LEDERER J., BRICHANT J., BRICHANT-DOYEN M.-L. — Influence de la vitamine B12 sur la fragilité capillaire et la rétinopathie du diabétique. *Le Diabète*, N° 5, p. 158-161, sept.-oct. 1955.
- 136 LEITER Louis. — The capillary vascular lesion in diabetes mellitus. *Diabetes*, vol. 4, N° 4, p. 280-283, July-August 1955.
- 137 LESTRADET H., LABRAM C. — Biomicroscopie des vaisseaux de la conjonctive bulbaire chez 100 enfants diabétiques. Association des diabétologues de langue française, séance du 5 décembre 1959, Paris, in *Concours Médical*, N° 8, p. 977, 20 février 1960.
- 137^{bis} LESTRADET H., LABRAM C. — La biomicroscopie des vaisseaux conjonctivaux chez l'enfant diabétique. *Le Diabète*, 8: 2, p. 75-79, mars-avril 1960.
- 138 POULSNEN Jacob E. — Recovery from retinopathy in a case of diabetes with Simmond's disease. *Diabetes*, vol. 2, N° 1, p. 7-12, jan.-fév. 1953.
- 139 ROLLIN A. — La circulation conjonctivale bulbaire à l'état normal et pathologique. Thèse, Paris, 1933.
- 140 THORN George W., RENOLD Albert E., CAHILL George F. — The adrenal and diabetes. Some interactions and interrelations. *Diabetes*, vol. 8, N° 5, sept.-oct. 1959.

- 141 THORSEN G., HINT H. — Aggregation, sedimentation rate and intravascular sludging of erythrocytes. *Acta Chir. Scandinavia*, suppl. 154, 1950.

V. — A PROPOS DES 17 OH-CS

- 142 ALBEAUX-FERNET M. — L'exploration fonctionnelle du cortex sur-rénal. *Gazette Médicale de France*, tome 66, p. 645-653, 25 avril 1959.
- 143 APPLEBY J.-I., NORYMBERSKI J.-K. — The urinary excretion of 17 hydroxycorticosteroids in human pregnancy. *J. Endocrin.*, 15/3, 310-319, 1957.
- 144 ASSALI N.-S., GARST J.-B., VOSKIAN J. — Blood levels of 17 hydroxycorticosteroids in normal and Toxemic pregnancies. *Journal of Laboratory and Clinical Medecine*, 46/3, p. 385-390, 1955.
- 145 BAYLISS R.-I.-S., BROWNE J.-C., ROUND B.-P., STEINBECK A.-W. — Plasma 17 hydroxycorticosteroids in pregnancy. *Lancet*, 286/6854-62, 2 janv. 1955.
- 146 BERNHEIM M., JEUNE M., BERTRAND J., LAURAS B. avec coll. de Mlle B. CAUTENET. — Rôle du foie dans la dégradation de l'hydrocortisone chez l'enfant. *Pédiatrie*, tome 14, N° 3, p. 217-225, 1959.
- 147 BERTRAND Jean. — Les dosages des 17 hydroxycorticostéroïdes plasmatiques et urinaires en pratique pédiatrique. *Pédiatrie*, t. 12, N° 5, p. 475-502, 1957.
- 148 BERTRAND Jean. — Intérêt pratique et scientifique de l'étude de la dégradation de l'hydrocortisone en pathologie infantile (hépatique, thyroïdienne et diabétique). Conférence d'Endocrinologie infantile (Centre International de l'Enfance), Genève, 1958.
- 149 BERTRAND J., GILLY R., LORAS B. — Neonatal adrenal function. Conférence on the human adrenal cortex, Glasgow, 11th-14th July 1960.
- 150 BIRKE G., GEMZELL C.-A., PLANTIN L.-O., ROBBE U. — Plasma Levels of 17 hydroxycorticosteroids and urinary pattern of Ketosteroids in normal pregnancy. *Acta Endocrinolog.*, 27/4, 389, 1958.

- 151 BJORKLUND S.-I., JENSEN C.-C. — The excretion of steroids in children of diabetic mothers. *Acta Paediatrica*, vol. 48, N° 5, sept. 1954.
- 152 BJORKLUND Stig-Ivar. — Infants of diabetic mothers with special reference to neonatal adreno-cortical function as assessed by urinary excretion of corticoids and tests using adrenoçorticotrophic hormones. *Acta Endocrinologica*, 15, N° 1, 1954.
- 153 BJORKLUND S.-I., JENSEN C. — Infants of diabetic mothers with special reference to neonatal adrenocortical function as assessed by urinary excretion of 17 ketosteroids. *Acta Endocrinologica*, 18, N° 2, Febr. 1955.
- 154 BLISS E.-L., SANDBERG A.-A., NELSON D.-H., EIK-NES K. — The normal levels of 17 hydroxycorticosteroids in the peripheral blood of man. *J. Clin. Invest.*, 32: 818, 1953.
- 155 BLISS E.-L., MIGEON C.-J., EIK-NES K., SANDBERG A.-A., SAMUELS L.-T. — The affects of insulin, histamine, bacterial pyrogen and the antabuse-alcohol reaction upon the levels of 17 hydroxycorticosteroids in the peripheral blood of man. *Metabolism*, 3: 493, 1954.
- 156 BLOCH E., BENIRSCHKE K., ROSEMBERG E. — C 19 steroids, 17 alpha hydroxycorticosteron and a sodium retaining factor in human fetal adrenal glands. *Endocrinology*, 58/626, 1956.
- 157 BONGIOVANNI A.-M., EBERLEIN W.-R., WESTPHAL M., BOGGS T. — Prolonged turnover rate of hydrocortisone in the newborn infant. *J. of Clinical Endocrinol. and Metabolism*, vol. 18, N° 10, p. 1127-1131, oct. 1958.
- 158 BUSH I.-E. — The paper chromatography of steroids and its application to assay problems. *Ciba Foundation Colloq on Endocrinol.*, vol. V, p. 226, Churchill édit., London, 1953.
- 159 CAUVIN R. — Critiques et pièges de l'exploration biologique de la surrénale. *Gazette Méd. de France*, tome 66, p. 655, 25 avr. 1959.
- 160 CHESTER Jones I. — The adrenal cortex. Cambridge University Press, 1957.
- 161 COHEN May, STIEFEL Magdalena, REDDY WILLIAM J., LAIDLAW A.-B. and John C. — The secretion and disposition of cortisol during pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 18, N° 10, p. 1076-1092, oct. 1958.

- 162 CRANNY R.-L., KELLEY V.-C. — The interpretation of steroid half-life values. *J. Clinical Endocrinol. and Metabolism*, vol. 19, N° 7, p. 854-856, juil. 1959.
- 163 CRANNY Robert L., KIRSCHVINK Joseph F., KELLEY Vincent C. — The half-life of hydrocortisone in normal newborn infants. *A.M.A. Journ. of Diseases of Children*, vol. 99, N° 4, p. 437, April 1960.
- 164 DICZFALUZY E., TILLINGER K.-G., WESTMAN A. — Studies on oestrogen metabolism in newborn boys. *Acta Endocrinol.*, 26: 303, 1957.
- 165 EIK-NES K., NELSON H.-D., SAMUELS L.-T. — Determination of 17-21 dihydroxycorticosteroids in plasma. *J. Chir. Endocrinol.*, 13: 1280, 1953.
- 166 FARQUHAR James W. — The possible influence of hyperadrenocorticism on the foetus of the diabetic woman. *Archives of Disease in Childhood*, 31, N° 160, dec. 1956.
- 167 GEMZELL C.-A. — Blood levels of 17 hydroxycorticosteroids in normal pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. and Metabolism*, 13/898-902, 1953.
- 168 GOLD Jay J. — Blood corticoids: Their measurement and significance. A review in *J. Clin. Endocrinol. and Metabolism*, vol. 17, N° 2, p. 296, 1957.
- 169 GRAY C.-H. — Some endocrine studies in diabetic pregnancy. *Ciba Found. Colloq. on Endocrinol.* Churchill, London, 6: 318-329, 1: 350, 1953.
- 170 GRAY Ch. — Excrétion des hormones chez la femme diabétique enceinte. *Annales d'Endocrinologie*, tome 15, N° 1, p. 22-25, 1954.
- 171 GREENBERG R., GARDNER L.-I., LIPFERT A.-A. — Studies of glucuronide conjugation and diurnal variation of urinary 17 hydroxycorticosteroids in the neo natal period. *A.M.A. J. Dis. Child.*, 96/4, 520, 1958.
- 172 HILLS A.-G., VENNING E.-H., DOHAN F.-C., WEBSTER G.-D., RICHARDSON E.-M. — Pregnancy and adrenocortical function: endocrine studies in two deficient women. *Journ. Clin. Invest.*, 33/11, p. 1466-1480, 1954.
- 173 HOET J.-P. — Carbohydrate metabolism during pregnancy. *Diabetes*, vol. III, N° 1, 1-12, Jan-Febr. 1954.

- 174 HOET J.-P. (Louvain). — Adrenocortical function in infants of diabetic mothers. Cold Spring Harbor Symposia on quantitative biology, vol. XIX, 1954, U.S.A.
- 175 HUIS In't., VELD L.-G. — L'excrétion des 17 céstéroïdes au cours de la Grossesse. Gyn. et Obst., N° 1, 42-56, 1954.
- 176 JAYLE R.-F., DESGREZ P., SERPICELLI J., ROSEG J. — Dosage des corticoïdes urinaires après hydrolyse biologique. Ann. d'Endocrinol., 14, p. 877, 1953.
- 177 KAWAHARA H. — Plasma levels of 17 hydroxycorticosteroids in umbilical cord with special reference to variations of the level between a. umbilicalis and v. umbilicalis. J. Clin. Endocrinol. and Metabolism, vol. XVIII, N° 3, p. 325-327, March 1958.
- 178 KELLEY V.-C., ELY R.-S. — Circulating adrenal hormones in children with endocrine and other disorders. Am. J. Dis. Child., 86, 333, 1953.
- 179 KLEIN R., FORTUNATO J., PAPADATOS C. — Free blood corticoids in the newborn infant. J. Clin. Invest., 33-35, 1954.
- 180 KAY Mc E., ASSALI N.-S., HENLEY M. — Blood levels of 17 hydroxycorticosteroids during labor of human pregnancy. Pro. Soc. Exp. Biol. Medic., 95/4, 653, 1957.
- 181 LELONG M., JAYLE M.-F., SEBOUK S., SCHOLLER R., BORNICHE P., CAULORBE P. — Etude de l'élimination des stéroïdes urinaires chez le nouveau-né. Sem. Hôp., 31 : 1763, Paris, 1956.
- 182 MEYERHEIM G., HUBENER H.-J. — Der Nachweis relativ grosser Mengen 17 hydroxycorticosteron (cpd F) in Schwangerschaft. Naturwissensch., 39 : 20, 482-483, 1952.
- 183 MIGEON Claude J., BERTRAND J., WALL Patricia E. — Physiological disposition of 4 - C¹⁴ - Cortisol during late pregnancy. J. of Clin. Invest., vol. XXXVI, N° 9, p. 1350-1362, sept. 1957.
- 184 MIGEON C.-J., BERTRAND J., WALL P.-E. — Physiological disposition of 4 - C¹⁴ Cortisol during late pregnancy. J. Clin. Invest., 36 : 1350, 1957.
- 185 MIGEON C.-J., BERTRAND J., WALL P.-E., STEMPFEL R.-S., PRY-TOWSKY H. — Metabolism and placental transmission of cortisol during pregnancy near term, in hormones in blood. Ed. by G. Wolstenholme and E. Millar, vol. XI, of Ciba Foundation Collogia on Endocrinology, London, J. and A. Churchill Ltd., p. 338, 1957.

- 186 MIGEON C.-J., PRYSTROWSKY H., GRUMBACH M.-M., BYRON M.-C. — Placental passage of 17 hydroxycorticosteroids; comparison of the levels in maternal and fetal plasma and effect of ACTH and hydrocortisone administration. *J. Clin. Invest.*, 35: 488, 1956.
- 187 MIGEON Claude J. — Cortisol production and metabolism in the neonate. *The Journ. of Pediatrics*, N° 3, p. 280-295, sept. 1959.
- 188 MIGEON C.-J., NICOPOULOS D., CORNBLATH M. — Concentrations of 17 hydroxycorticosteroids in the blood of diabetic mothers and in blood from the umbilical cords of their offspring at the time of delivery. *Pediatrics*, 25: 4, p. 605-610, April 1960.
- 189 NELSON D.-H., SAMUELS L.-T. — A method for the determination of 17 hydroxycorticosteroids in blood: 17 hydroxycorticosterone in the peripheral circulation. *J. Clin. Endocrinol. and Metab.*, 12/519, 1952.
- 190 NICHOLS J., LESCURE O.-L., MIGEON C.-J. — Levels of 17 hydroxycorticosteroids and 17 ketosteroids in maternal and cord plasma in term anencephaly. *J. Clin. Endocrin. and Metab.*, 18/5, 444, 1958.
- 191 NUMEROFF M., PERMUTTER M., SLATER S. — Falsely elevated values for urinary 17 KS and 17 OH-CS associated with the ingestion of Triacetyloleandomycine. *J. of Clin. Endocrin. and Metab.*, vol. XIX, N° 10, p. 1350, oct. 1959.
- 192 PETERSON R.-E., KARRER A., GUERRA S.-L. — Evaluation of Silber-Porter procedure for determination of plasma hydrocortisone. *Analyt. Chem.*, 29: 144, 1957.
- 193 PHILBERT M. — Renseignements fournis par le dosage des corticostéroïdes en routine clinique. *Gazette Méd. de France*, p. 309-327, 2-2, 1959.
- 194 PHILIPP E., SDETBEER M. — Die Ausscheidung der 17 Ketosteroide im Harn des Neugeborenen (ein Beitrag zu der fetalen Nebennierenfunktion. *Medizin. Welt.*, Stuttgart, 20, 301, 1951.
- 195 PORTER C.-C., SILBER R.-H. — A quantitative color reaction for cortisone and related 17-21 dihydroxy-20 Ketosteroids. *J. Biol. Chem.*, 185: 201, 1950.
- 196 POULSEN J. — The adrenal cortical hormones as a possible pathogenic factor in the développement of late diabetic complications. *Reports steno. Mem. Hosp.*, 5: 103, 1953.

- 197 PUTELAT R., REVOL A., BURLET J.-M., TISSOT A., GUINET P. — Les 17 hydroxycorticostéroïdes : premiers résultats personnels obtenus par la méthode de Norymberski. Société d'Endocrinologie (séance du 8 octobre 1959).
- 198 REVOL A., BURLET J.-M., TISSOT A., PUTELAT R., BADINAND A. et GUINET P. — Le dosage des 17-Alpha-hydroxycorticostéroïdes urinaires par la méthode de Norymberski (considérations techniques, applications chimiques). La Revue Lyonnaise de Médecine, tome VIII, N° 14, p. 949, août-septembre 1959.
- 199 REVOL A. — La sécrétion corticosurrénalienne. Biogénèse et métabolisme intermédiaire des corticostéroïdes. Rev. Lyon. de Méd., tome VII, N° 8, p. 518-536, 30 avril 1958.
- 200 REVOL M.-A. — Biochimie des hormones stéroïdes cortico-surrénales. RALE, N° 9, p. 335, 1958.
- 201 ROBINSON H.-J., BERNHARD W.-G., GRUBIN H., WALTER N., SEWEKOW G.-W., SILBER R.-H. — 17-21 dihydroxy - 20 Ketosteroids in plasma during and after pregnancy. J. Clin. Endocrinol. and Metab., 15/3, p. 317-323, 1955.
- 202 SCHILLER J., ZARA M., CAHN L., TYAN E.-A. — Cortico-surrénale et métabolisme hydrocarboné (contribution à l'étude du diabète stéroïde). Sem. Hôp. Paris, N° 38, p. 1582-1588, 22 mai 1952.
- 203 SEEMAN A., VARANGOT J., GUIGUET C., CEDARD L. — Sur les valeurs du taux plasmatique des 17 hydroxycorticostéroïdes libres chez la femme au cours de la grossesse, de l'accouchement et dans le sang du cordon. Compte rendu Soc. Biol., 149, 637-641, 1955.
- 204 SILBER R.-H., PORTER C.-C. — Determination of 17-21 dihydroxy - 20 Ketosteroids in urine and plasma. In: Methods of Biochemical analysis. Ed. by D. Glick, New-York, Inter. Science Publishers, vol. IV, p. 139, 1957.
- 205 STAPLETON T. — The pattern of electrolyte excretion in the urine of babies born to diabetic mothers. Arch. Dis. Childhood, 31: 42-43, 1956.
- 206 THORN George W., RENOLD Albert E., CAHILL Jr. George F. — The adrenal and diabetes : some interactions and interrelations. Diabetes, vol. III, N° 5, p. 337-351, sept.-oct. 1959.
- 207 TRIANTAPHYLLIDIS E. (Mme). — L'élimination des 11 oxycorticostéroïdes dans le diabète sucré. Sem. Hôp. Paris, N° 32, p. 1404-1408, 30 avril 1951.

- 208 URQUHART J., YATES F.-E., HERBST A.-L. — Hepatic regulation of adrenal cortical function. *Endocrinol.*, 64/5, 816-830, 1959 - *Excerpta Medica*, 1670, 1959.
- 209 VARANGOT J., SEEMAN A., CEDARD L., GUIGUET C. — Influence de la grossesse et de l'accouchement sur le taux plasmatique des 17-21 dihydroxy - 20 cétostéroïdes libres et conjugués. *Compte rendu Soc. Biol.*, 149, p. 1764, 1955.
- 210 VENNING E.-H., BROWNE J.-S.-L. — Urinary excretions of adrenal-cortical steroids. *Am. N. Y. Acad. Scie.*, 50: 627, 1949.
- 211 WALLACE E.-Z., SILVERBERG M.-I., CARTER A.-C. — Effect of ethinyl œstradiol on plasma 17 hydroxycorticosteroids, ACTH responsiveness and hydrocortisone clearance in man. *Proc. Soc. Exper. Biol. and. Med.*, 95: 805, 1957.
- 212 WHITELEY H.-J., STONER H.-B. — The effect of pregnancy on the human adrenal cortex. *J. of Endocrinol.*, 14, 325-334, 1957.
- 213 ZANDER J., SOLTH K. — Die Ausscheidung der C 21 - steroid bei Neugeborenen. *Klin. Wchnschr.*, 31: 317, 1953.
- 214 ZEISEL H., PRESSLER. — Die corticoide und neutralen C 17 Ketosteroide im Harn des Kindes; die Steroidausscheidung im Säuglingsalter. *Ztschr. Kinderh.*, 72: 675, 1953.

VI. — LIQUIDE AMNIOTIQUE ET PLACENTA

- 215 BAIRD C.-W., BUSH I.-F. — Cortisol and cortisone content of amniotic fluid from diabetic and non-diabetic women. *Acta Endocrinologica*, vol. XXXIV, fasc. I, p. 97-103, May 1960.
- 216 DREYFUS Gilbert, ZARA M., SZEPETOWSKI. — A propos du syndrome de Hoet-Abaza. *Gazette des Hôpitaux*, N° 12, p. 447, 30 avril 1958.
- 217 HEIKENSKJOLD F., GEMZELL C.-A. — *Acta Paediatrica*, 46-1: 74, 1957.
- 218 HOET P.-L. — Cortisone and placental glycogen in the rabbit. *J. Physiol.*, 120, p. 18, 1953.

- 219 HOET J.-P., OSINSKI P.-A. — Analyses chromatographiques des corticoïdes extraits du liquide amniotique d'une femme diabétique. (Louvain) *Experientia*, vol. X, /11, p. 467, 1954, Bâle (Suisse).
- 220 KLOSS K. — Zur Pathologie der Feten und Neugeborenen diabetischer Mütter. *Virchows Archiv*, 321, p. 177-227, 1952.
- 221 PALLIEZ R., BISERTE G., MONTREUIL J., DELECOUR M., SAVARY J. — Contribution à l'étude biologique du liquide amniotique. *Gynéc. et Obst.*, tome 57, N° 3, 1958 (Thèse de SAVARY, Lille).
- 222 PEDERSEN Joergen (Copenhagen). — Glucose content of the amniotic fluid in diabetic pregnancies: correlations with the maternal blood sugar. *Acta Endocr.*, 15: 342-350, April 1954.
- 223 PEDERSEN Joergen, GUNNAR Joergensen. — Hydramnios in diabetics: amount of amniotic fluid in relation to treatment. *Acta Endocrinol.*, 15: 333-341, April 1954.
- 224 PETERSON R.-E., NOKES G., CHEM P.-S., BLACK R.-L. — Estrogens and adrenocortical function in Man. *J.C.E.M.*, 20/4, 495, 1960.
- 225 SNOECK J. — Le placenta humain. Aspects morphologiques et fonctionnels. Masson et Cie, Paris, 1959.
-

TABLE DES MATIERES

Introduction	17
Chapitre I : Les observations	19
Chapitre II : Le nouveau-né de mère diabétique	29
• Aspect clinique	29
• Laboratoire	30
• Ionogramme	33
• Electrocardiogramme	34
• Examen des yeux: les petits vaisseaux de la conjonctive	35
• Anatomie pathologique	41
Chapitre III : Corticoïdes et grossesse	45
I. - Rappel de la physiologie des corti- coïdes	45
II. - Moyens d'étude de la fonction corti- co-surrénalienne	47
1° Dosage des corticoïdes	47
2° Dosage des corticoïdes urinaires	49
III. - Variations des corticoïdes urinaires et plasmatiques au cours de la gros- sese	50
A) Pendant la grossesse	51
I. - Corticoïdes urinaires	51

II. - Corticoïdes plasmatiques .	53
a) femmes normales	53
b) femmes enceintes	54
c) la demi-vie d'hydrocortisone	55
III. - Interprétation	55
B) Au moment de l'accouchement	57
1° dans les urines	57
2° taux plasmatiques	58
C) Chez le nouveau-né	60
1° taux plasmatiques	60
2° dans les urines	64
D) Liquide amniotique	65
E) Le placenta	67
Chapitre IV : Discussion	69
1. - Caractéristiques prédominantes des nouveaux-nés de mères diabétiques selon les auteurs	69
2. - Ce que nous apportons	70
3. - L'hypercorticisme est-il réellement en cause ?	73
a) hypercorticisme et aspect cushin- goïde	74
b) hypercorticisme et hypokaliémie	76
c) hypercorticisme et petits vaisseaux de la conjonctive	76
4. - Conduite à tenir	78
Conclusions	81
Bibliographie	83
